

Э. В. НОСОВА

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

Э. В. Носова

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Рекомендовано методическим советом УрФУ
в качестве учебного пособия для студентов,
обучающихся по программе бакалавриата
по направлению подготовки 240100 «Химическая технология»

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2014

УДК 547.7/8(075.8)
Н 845

Рецензенты:

кафедра органической химии
Южно-Уральского государственного университета
(заведующий кафедрой доктор химических наук,
профессор Д. Г. Ким);

Г. Н. Липунова, доктор химических наук, профессор
(Институт органического синтеза УрО РАН);

Н. Н. Мочульская, кандидат химических наук, доцент кафедры иммунохимии
(Уральский федеральный университет)

Носова, Э. В.

Н 845 Химия гетероциклических биологически активных веществ :
[учеб. пособие] / Э. В. Носова ; М-во образования и науки Рос.
Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал.
ун-та, 2014. — 204 с.

ISBN 978-5-7996-1143-9

В учебном пособии приведены теоретические основы химии гетероциклических соединений, представлены биологически активные гетероциклические соединения природного и синтетического происхождения, даны подходы к синтезу лекарственных препаратов гетероциклической природы.

Рекомендуется для самостоятельной работы студентов во время изучения дисциплины «Химия биологически активных веществ». Полезно студентам, изучающим дисциплины «Органическая химия», «Органическая химия веществ природного происхождения», «Биохимия», а также магистрантам, изучающим курс «Химия гетероциклических соединений», и аспирантам для подготовки к экзамену по органической химии.

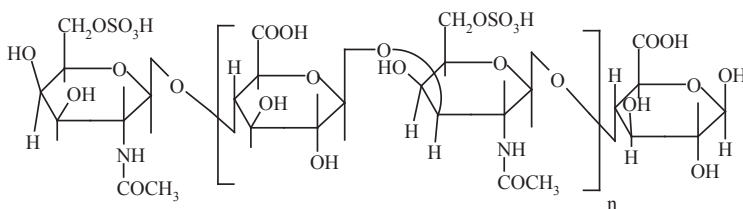
УДК 547.7/8(075.8)

ВВЕДЕНИЕ

Химия гетероциклических соединений — один из наиболее важных и бурно развивающихся разделов органической химии. Огромный интерес к гетероциклам вызван их важнейшей ролью в процессах жизнедеятельности. Они входят в состав нуклеиновых кислот, углеводов и тому подобных веществ. Кроме того, большинство веществ, используемых в качестве лекарственных средств, имеют гетероциклическую природу.

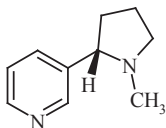
К природным соединениям, содержащим гетероциклы, относятся нуклеиновые кислоты, углеводы, алкалоиды, антибиотики, коферменты.

Основу *углеводов* составляют пиранозные либо фуранозные циклы. Например, хондроитинсульфат — неперенная составная часть хряща, костной ткани, сухожилий, сердечных клапанов и других подобных тканей животных — имеет следующую структуру:

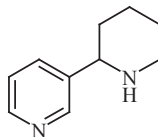


Нуклеиновые кислоты играют главную роль в передаче генетической информации и управлении процессом биосинтеза белка. Они содержат в своем составе азотистые основания, которые являются производными ароматических гетероциклических соединений — пиримидина и пурина. Ниже приведен фрагмент полинуклеотидной цепи:

Гетероциклическую природу имеют и *алкалоиды*. Главные структурные классы алкалоидов включают пиридиновые, пиперидиновые, тропановые, хинолиновые, изохинолиновые, индольные, имидазольные, стероидные, дитерпеноидные, пуриновые основания. Например, алкалоидами табака являются никотин и анабазин.

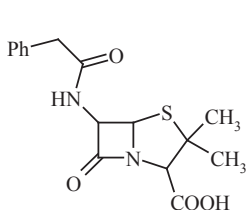


никотин

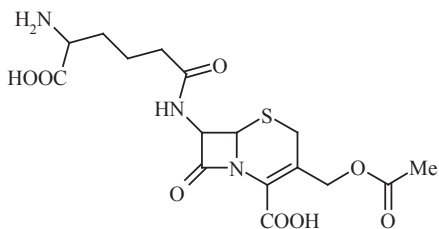


анабазин

Молекула *антибиотика* пенициллина представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из пятичленного тиазолидинового ядра и четырехчленного азетидинового, причем четырехчленное ядро имеет структуру β -лактама. Второе семейство β -лактамных антибиотиков — цефалоспорины, содержащие частично гидрированный шестичленный 1,3-тиазиновый цикл.

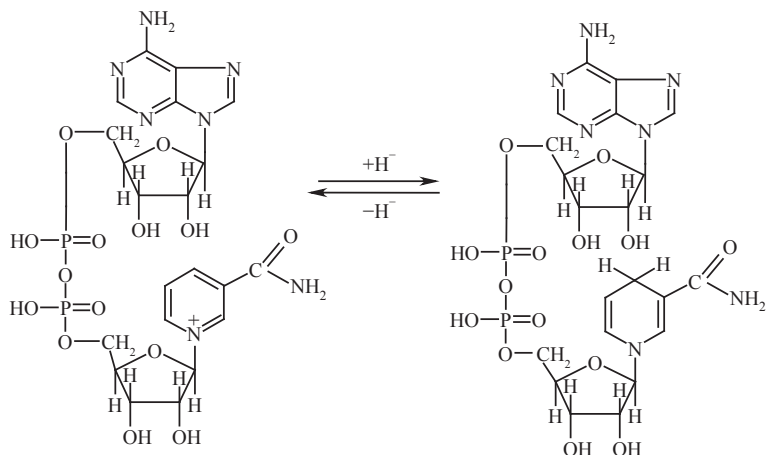


пенициллин G

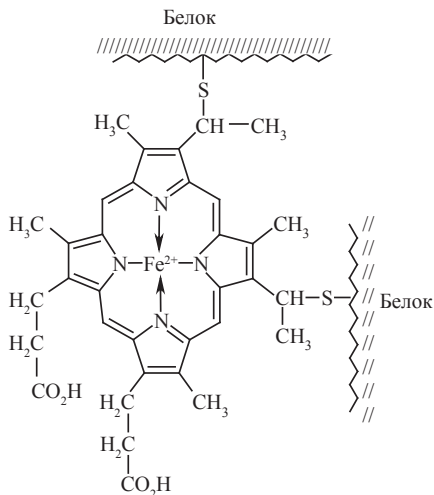


цефалоспорин C

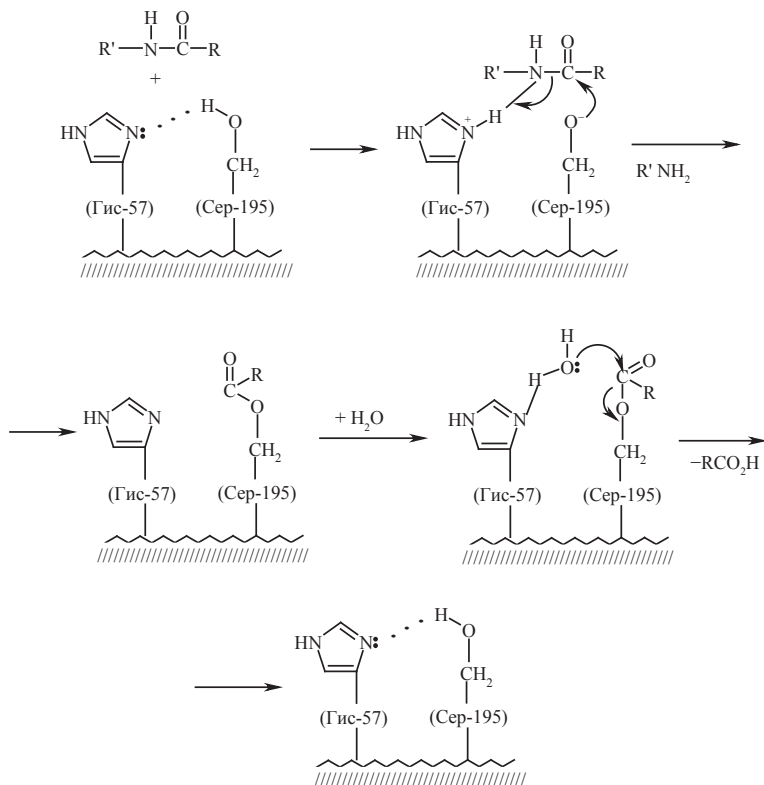
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) — *кофермент* большинства оксидоредуктаз (ферментов, ускоряющих реакции окисления-восстановления).



В курсе «Химия биологически активных веществ» рассматриваются и порфирины, которые, в числе прочих биологических функций, известны как коферменты цитохромов — «почтальонов электронов».

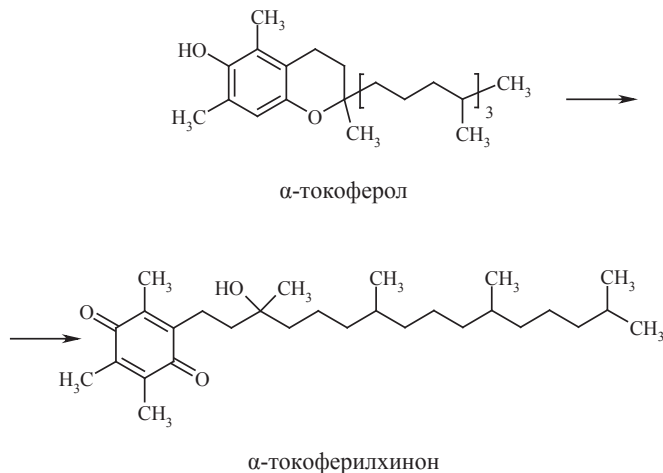


В ряду природных аминокислот, входящих в состав белковых молекул, имеются молекулы с гетероциклическим остатком. Например, аминокислота гистидин содержит фрагмент имидазола. Гидролиз амидной связи под действием химотрипсина происходит следующим образом (непосредственно участвует имидазольный фрагмент):

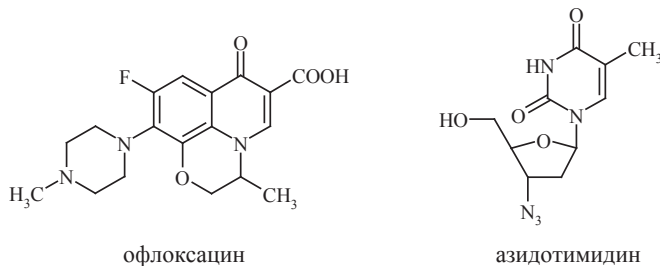


Одним из природных *антиоксидантов* является витамин Е (токоферол). Предотвращая процесс пероксидного окисления липидов, этот витамин поддерживает целостность биологических мембран, структурным компонентом которых он является.

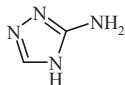
Токоферол обрывает цепь окисления, реагируя с пероксидными радикалами липидов, сам при этом окисляясь до токоферилхинона.



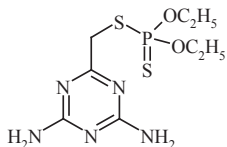
В качестве синтетических *лекарственных средств* применяется огромное число гетероциклов, например, антибактериальный агент офлоксацин, противовирусный препарат азидотимидин.



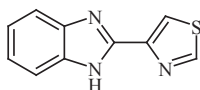
Гетероциклические соединения находят применение и в сельском хозяйстве. Химические средства защиты растений называются *пестицидами*. К разновидностям пестицидов относятся средства для борьбы с сорняками — гербициды (например, 3-амино-1,2,4-триазол), насекомыми — инсектициды (например, меназон), грибковыми заболеваниями — фунгициды (например, тиabendазол).



3-амино-1,2,4-триазол



меназон



тиабендазол

Таким образом, гетероциклические соединения различной природы служат основой многих природных и синтетических биологически активных веществ. Вопросы применения гетероциклов в качестве других полезных материалов в данном курсе не рассматриваются.

1. ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1. Классификация, номенклатура гетероциклических соединений, области применения. Строение π -избыточных и π -дефицитных гетероциклов

Циклические соединения, в которых хотя бы одним звеном цикла является атом, отличный от углерода (гетероатом, от греч. Heteros — другой, иной), называются гетероциклическими соединениями.

Русский химик Н. Н. Бекетов сравнил гетероциклы с перстнями: оправу такого молекулярного перстня образует цикл из нескольких атомов углерода, а роль драгоценного камня играет гетероатом.

Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

Гетероциклические соединения классифицируются по нескольким признакам:

- природа гетероатома,
- количество гетероатомов,
- размер цикла,
- количество циклов,
- наличие или отсутствие ароматических свойств.

Тип гетероатома указывается соответствующей приставкой: *окса*- (кислород), *тиа*- (сера), *аза*- (азот) и др., причем перед гласным звуком окончание *-а* опускается.

Число одинаковых гетероатомов обозначается обычными префиксами: *ди*-, *три*-, *тетра*- и т. д. Если в гетероцикле

несколько различных гетероатомов, их перечисляют начиная с самого старшего в последовательности: *окса-*, *тиа-*, *селена-*, *теллура-*, *аза-*, *фосфа-*, *арса-*, *стиба-*, *висма-*, *сила-*, *герма-*, *стана-*, *плюмба-*, *меркура-*.

Для обозначения размера цикла и числа двойных связей используются различные окончания. Например, пятичленные гетероциклы, содержащие хотя бы один атом азота, имеют окончание *-ол*, а шестичленные гетероциклы того же типа — окончание *-ин*.

Степень ненасыщенности кольца обозначается добавочными окончаниями *-ин* и *-идин*. Иногда частично или полностью насыщенные кольца обозначаются приставками *дигидро-*, *тетрагидро-* и т. д.

Таблица 1

Номенклатура гетероциклических соединений

Число членов в кольце	Кольца, содержащие азот		Кольца, не содержащие азот	
	ненасыщенные	насыщенные	ненасыщенные	насыщенные
3	-ирин	-иридин	-ирен	-иран
4	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин	пергидро-	-ин	-ан
7	-епин	пергидро-	-епин	-епан
8	-оцин	пергидро-	-оцин	-окан
9	-онин	пергидро-	-онин	-онон
10	-ецин	пергидро-	-ецин	-екан

Следует отметить, что для многих гетероциклических соединений сохраняются тривиальные названия. Ниже приведены некоторые группы гетероциклических соединений и их названия.

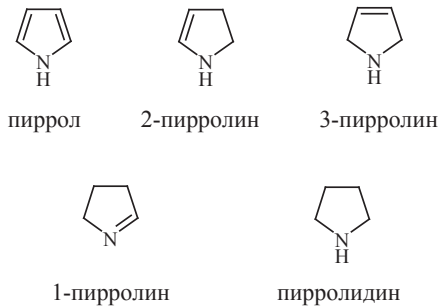
*Трехчленные гетероциклические соединения
с одним гетероатомом*



*Четырехчленные гетероциклические соединения
с одним гетероатомом*



*Пятичленные гетероциклические соединения
с одним гетероатомом*

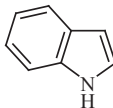




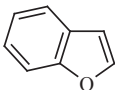
фуран



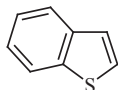
тиофен



индол



бензо[b]фуран



бензо[b]тиофен

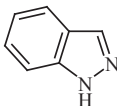
*Пятичленные гетероциклические соединения
с двумя гетероатомами*



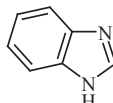
пирозол



имидазол



индазол



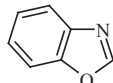
бензимидазол



изоксазол



оксазол



бензоксазол



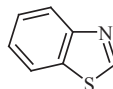
тиазол



2,3-тиазолин



тиазолидин



бензтиазол

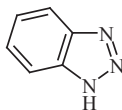
*Пятичленные гетероциклы
с тремя и четырьмя атомами азота*



1,2,3-триазол



1,2,4-триазол



бензотриазол



тетразол

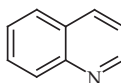
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



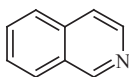
соли пирилия



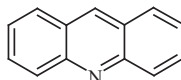
пиридин



хинолин



изохинолин



акридин

*Шестичленные гетероциклические соединения
с двумя гетероатомами*



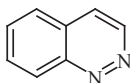
пиридизин



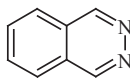
пиримидин



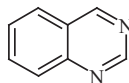
пиазин



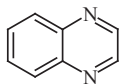
циннолин



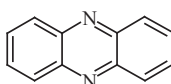
фталазин



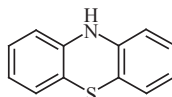
хиназолин



хиноксалин



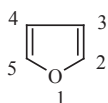
феназин



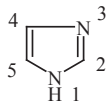
фентиазин

Нумерацию в кольце начинают с наиболее электроотрицательного гетероатома и продолжают в сторону наименьших номеров, обозначающих либо другие гетероатомы, либо двойную связь, либо функциональную группу. Если имеются два

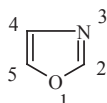
одинаковых гетероатома, то нумерацию начинают с гетероатома, связанного с атомом водорода или радикалом:



фуран



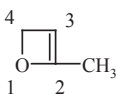
имидазол



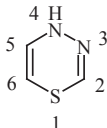
оксазол

Если имеются два неодинаковых гетероатома, то нумерацию производят в порядке уменьшения номеров групп соответствующих элементов в таблице Менделеева или возрастания атомных номеров внутри соответствующей группы Периодической системы.

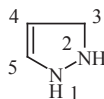
Место двойных связей в гетероциклических соединениях указывается несколькими способами. Один из них заключается в указании атомов углерода или азота, которые не связаны двойной связью и несут на себе так называемый «экстра»-атом водорода «1Н», «2Н» и т. д., например:



4Н-2-метилоксет



4Н-1,3,4-тиадиазин



2,3-дигидропиразол

При другом способе положение двойной связи в частично ненасыщенных гетероциклах указывается по методу исключения: нумеруется, наоборот, гидрированная двойная связь, например 2,3-дигидропиразол.

Кроме описанной номенклатуры гетероциклических соединений, принятой Международным союзом чистой и прикладной химии IUPAC в 1957 г., для этого типа соединений с согласия IUPAC широко используются тривиальные и полутривиальные названия, такие как фуран, тиофен, пиран, имидазол, пиримидин, пурин.

Строение гетероароматических соединений. Концепция π -избыточности и π -дефицитности. π -Амфотерные гетероциклы (азолы)

Гетероароматические системы удовлетворяют правилу Хюккеля, так как представляют собой плоские циклические полиеновые системы с непрерывной цепью сопряжения, в которых число π -электронов $4n + 2$. Циклическое сопряжение π -электронов ведет к нивелировке длин связей, поэтому молекулы бензола, ионов тропилия и цикlopentадиенила представляют собой плоские многогранники со стороной 0,140 нм. При введении в кольцо гетероатома распределение электронной плоскости становится менее равномерным, сопряжение частично нарушается, и длины связей отклоняются в ту или другую сторону от величины 0,140 нм.

Согласно А. Ф. Пожарскому степень ароматичности пиридина ближе к бензолу, в то время как степень ароматичности пиррола, фурана, тиюфена существенно ниже, чем у бензола.

Таблица 2

**Относительная ароматичность карбоциклических
и гетероциклических соединений**




Соединение	Ароматичность, %
Бензол	100
Тиюфен	45
Пиррол	37
Фуран	12
Цикlopentадиен	0
Пиридин	82

Шестичленные гетероциклы с гетероатомом пиридинового типа значительно ароматичнее пятичленных. Сам пиридин обладает очень высокой ароматичностью (82 %), несколько ниже ароматичность диазинов и триазинов. Азолы занимают промежуточное положение между пяти- и шестичленными гетероциклами, причем степень их ароматичности растет с увеличением числа аза-групп.

В гетероароматическом ряду действует правило: чем меньше электроотрицательность гетероатома, тем выше (при прочих

близких условиях) ароматичность соединения. Именно в этом заключается причина весьма высокой ароматичности тиафена, низкой ароматичности фурана. Пиррольный атом азота менее электроотрицателен, чем гетероатом кислорода, поэтому пиррол более ароматичен, чем фуран.

Энергия сопряжения представляет собой один из критериев ароматичности.

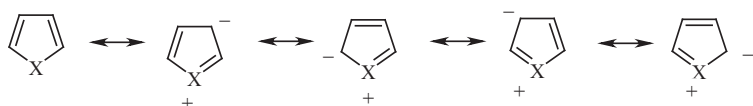
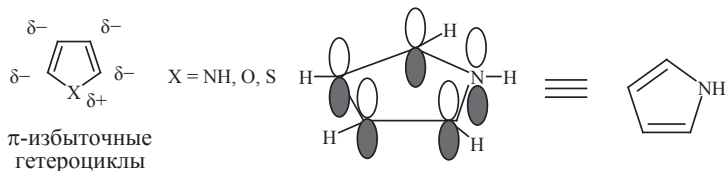
			
16 ккал/моль	22 ккал/моль	29 ккал/моль	энергия сопряжения
80 кДж/моль	110 кДж/моль	120 кДж/моль	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 10px;"><div style="width: 60%; border-top: 1px solid black; position: relative;">→</div><div>повышение ароматических свойств</div></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 10px;"><div style="width: 60%; border-top: 1px solid black; position: relative;">←</div><div>повышение диеновых свойств</div></div>			

Энергия делокализации пиридина (134,4 кДж/моль) близка к величине энергии делокализации бензола (151 кДж/моль), что свидетельствует о большой стабильности, ароматичности циклической системы пиридина. Энергия делокализации пятичленных гетероциклических соединений меньше, чем для бензола. При этом она уменьшается в ряду тиафен — пиррол — фуран.

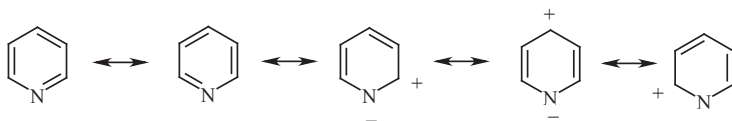
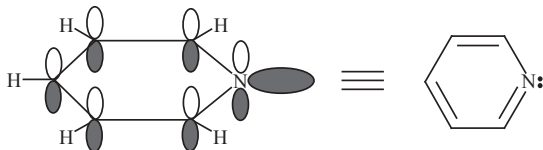
Распределение π -электронной плотности в молекулах гетероароматических соединений во многом определяет их поведение по отношению к электрофильным и нуклеофильным агентам. В 1958 г. А. Альберт обратил внимание на то, что тип реакционной способности заложен уже в самих структурах гетероароматических молекул, атомы цикла которых либо обогащены, либо обеднены π -электронами. Альберт ввел понятие π -избыточности и π -дефицитности и на их основе весьма удобно и рационально разделил гетероароматические структуры на π -избыточные и π -дефицитные.

К *π -избыточным* относят гетероциклы, в которых общее число π -электронов превышает число атомов в цикле; примером здесь могут служить пятичленные гетероциклы группы пиррола.

Их сопряженная шестизлектронная система образуется за счет четырех π -электронов диенового фрагмента и неподеленной электронной пары гетероатома. На пять атомов кольца приходится 6 π -электронов.

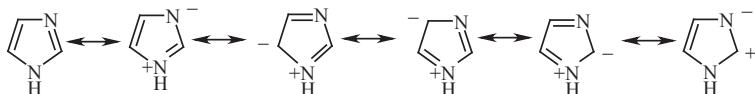
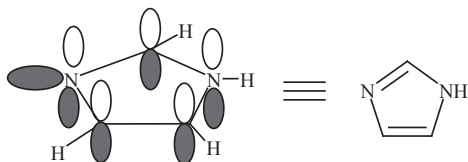


К π -дефицитным Альберт отнес гетероциклы, содержащие гетероатом пиридинового типа, такие как пиридин и другие азины. В молекуле пиридина циклическая сопряженная система образуется за счет пяти электронов углеродных атомов и одного электрона атома азота. При этом орбиталь неподеленной электронной пары атома азота лежит в плоскости гетерокольца и в сопряжении не участвует. Атом азота в пиридине обладает электроноакцепторными свойствами и «стягивает» на себя всю электронную плотность цикла (*атом пиридинового типа*), вследствие чего атомы углерода (особенно в положениях 2, 4, 6) приобретают частичные положительные заряды.



Из приведенных выше данных ясно, что пиридин обладает основными свойствами, а пиррол не обладает основными свойствами.

π-Амфотерные гетероциклы содержат одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа. Азолы — типичные представители *π-амфотерных гетероциклов*. Ниже представлено строение таких соединений на примере имидазола.



Ниже будет продемонстрировано, что для *π-избыточных гетероциклов* характерны реакции электрофильного замещения, а для *π-дефицитных гетероциклов* — реакции нуклеофильного замещения.

1.2. Пятичленные гетероароматические соединения: фуран, пиррол, тиофен

Фуран, пиррол и тиофен относятся к ароматическим пятичленным гетероциклам с одним гетероатомом.



пиррол



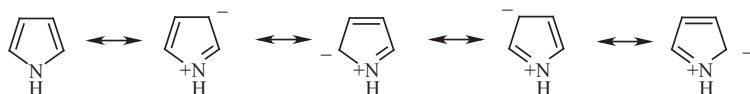
фуран



тиофен

В молекулах фурана, пиррола и тиофена *6π-электронный секстет* создается двумя парами *p*-электронов атомов углерода,

находящихся в sp^2 -гибридизации, и неподеленной электронной парой гетероатома.



Резонансное распределение электронной плотности в молекуле пиррола приводит к возникновению частичного отрицательного заряда на атомах углерода и частичного положительного заряда на атоме азота. Несомненно, что индуктивный эффект атома азота имеет обычную направленность, т. е. электронная плотность смещена от атомов углерода к атомам азота. Таким образом, распределение электронов в молекуле пиррола определяется балансом между двумя противоположно направленными эффектами, причем мезомерный эффект оказывает более сильное влияние. Длина связи C(3)-C(4) в пирроле гораздо больше, чем длины связей C(2)-C(3) и C(4)-C(5) и заметно меньше, чем длина одинарной связи, что согласуется с вкладом канонических форм в молекуле пиррола. Поскольку в пятичленных гетероциклических соединениях типа пиррола электронная плотность смещена от гетероатома к атомам углерода, такие гетероциклические соединения относят к «электроно-избыточным» или « π -избыточным» гетероциклам.

Важно отметить, что неподеленная электронная пара атома азота в молекуле пиррола принимает участие в образовании ароматической шестиэлектронной системы.

Строение тиюфена и фурана аналогично строению пиррола, с той лишь разницей, что в гетероцикл вместо группы NH включен атом серы или кислорода соответственно. Гетероатом предоставляет одну пару электронов для образования ароматической системы, так же как и в случае пиррола, а другая пара электронов, не включенная в ароматическую систему, занимает sp^2 -гибридную орбиталь, расположенную в плоскости цикла.

Канонические формы тиюфена и фурана полностью аналогичны каноническим структурам пиррола. Однако большая

электроотрицательность атомов серы и кислорода по сравнению с атомом азота определяет меньший вклад поляризованных канонических структур с положительно заряженным гетероатомом в истинное строение гетероциклических молекул. Для тиюфена и фурана мезомерное смещение электронной плотности от гетероатома к атомам углерода цикла не перекрывает индуктивную поляризацию молекул в результате смещения электронной плотности к гетероатому (определяемые индуктивной поляризацией дипольные моменты тетрагидротиюфена и тетрагидрофурана, равные 1.87 и 1.68 D соответственно, все же больше, чем дипольные моменты соответствующих ароматических молекул). В целом молекулы тиюфена и фурана представляют собой диполи со смещением электронной плотности к гетероатому.

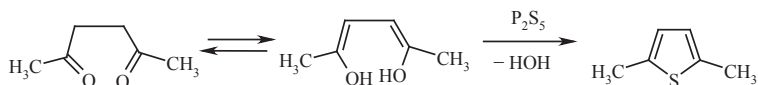
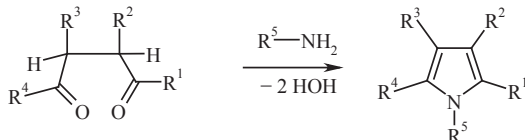
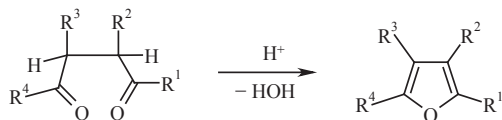
Большой атомный радиус серы — один из факторов, обеспечивающих большую стабильность (большую ароматичность) тиюфена по сравнению с фураном и пирролом, поскольку углы связей в тиюфене больше, и вследствие этого в некоторой степени снижается угловое напряжение. Кроме того, существенный дополнительный вклад в стабилизацию тиюфена может вносить *d*-орбиталь атома серы.

Причина наименьшей ароматичности фурана в ряду пятичленных гетероароматических соединений состоит в том, что кислород — самый электроотрицательный из трех рассматриваемых элементов — меньше всего склонен отдавать свою электронную пару. У фурана электронное облако наименее выровнено, следовательно, двойные углерод-углеродные связи более локализованы, что приводит к появлению диеновых свойств. Вклад граничных структур с разделенными зарядами наименьший в случае фурана.

Методы синтеза фурана, пиррола, тиюфена

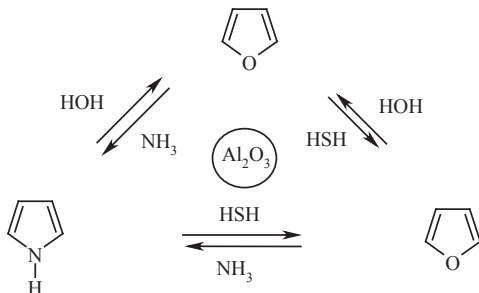
Синтез Пааля-Кнорра. Каждый из пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом может быть получен из 1,4-дикарбонильных соединений в результате либо катализируемой кислотой циклодегидратации (в случае фурана), либо

взаимодействия с аммиаком, первичными аминами или источником серы (в случае пиррола и тиафена соответственно).

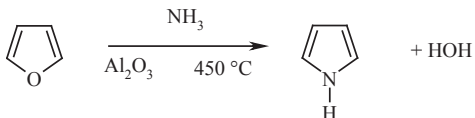


Поскольку образование гетероциклов пиррола, фурана и тиафена может происходить из одних и тех же исходных 1,4-дикарбонильных соединений, в соответствующих условиях возможны и их взаимопревращения.

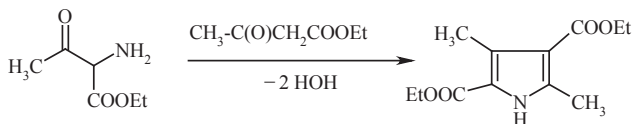
Эта реакция была открыта Ю. Юрьевым и носит его имя. Превращения происходят при нагревании гетероцикла в присутствии окиси алюминия при 400 °С в токе H_2S , NH_3 или H_2O , однако высокий выход достигается только в случае использования фурана в качестве исходного соединения.



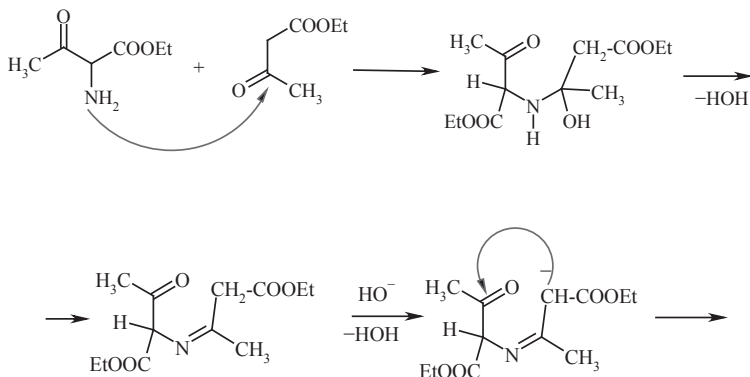
Например, пиррол можно синтезировать из фурана:

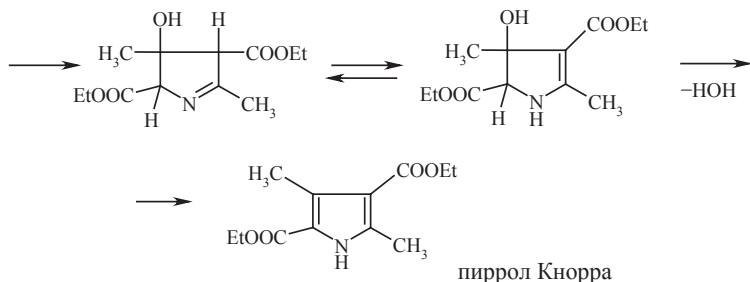


Специфические методы синтеза пиррола. Один из специфических методов синтеза пиррола — метод Кнорра — основан на получении замещенных пирролов из α -аминокетонов и соединений, имеющих активную метиленовую группу. При конденсации α -аминоацетоуксусного эфира с ацетоуксусным эфиром легко образуется диэтиловый эфир 2,4-диметилпиррол-3,5-дикарбоновой кислоты:

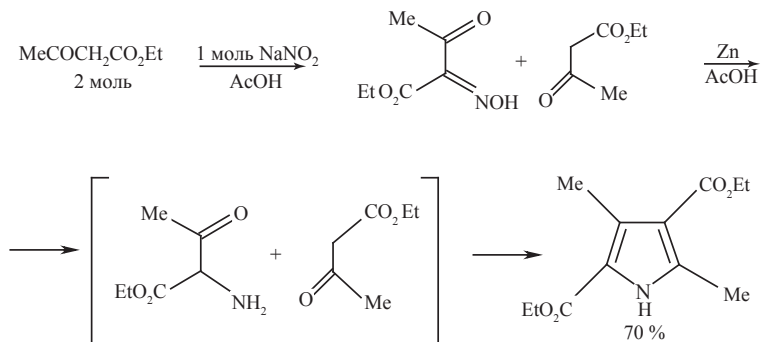


Механизм реакции Кнорра можно представить следующим образом:

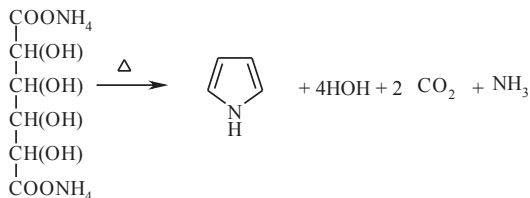




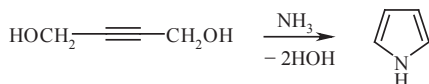
Поскольку в результате димеризации α -аминокетонов образуются производные пиразина (см. подраздел 1.7), разрабатывались способы избежать этого побочного процесса в синтезе пирролов. Удачным приемом оказалось применение монооксима α -кетоальдегида в качестве предшественника аминокетона.



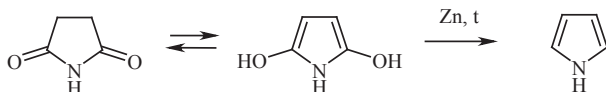
Одним из простых методов получения пиррола является сухая перегонка аммониевой соли слизиной кислоты:



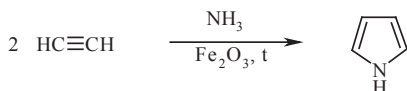
Пиррол образуется при пропускании аммиака и паров 1,4-бутиндиола над смесью оксидов алюминия (95 %) и тория (5 %) при 300 °C:



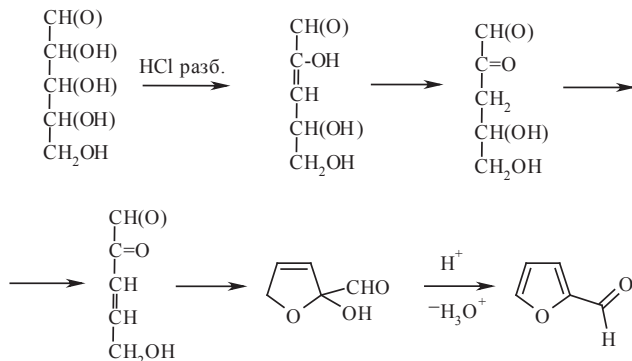
Перегонка имида янтарной кислоты с цинковой пылью также приводит к образованию пиррола:



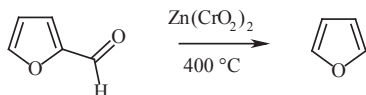
Пиррол получают, кроме того, конденсацией ацетилена с аммиаком.



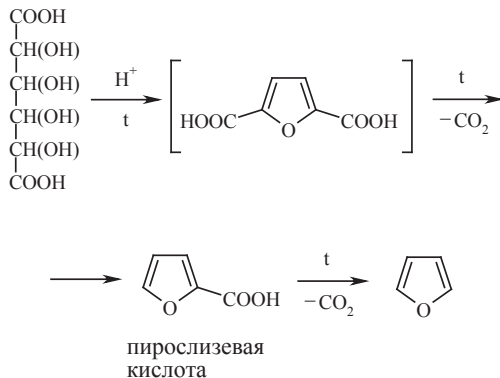
Специфические методы синтеза фурана. Важным источником для синтеза фурана является фурфурол, который получают из растительных продуктов, содержащих полисахариды пентозаны, при обработке их кислотой. Сначала происходит гидролиз пентозанов до пентоз: $\text{nC}_5\text{H}_{10}\text{O}_5 - \text{nH}_2\text{O} = (\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4)_n$, затем альдопентозы в присутствии кислоты циклизируются, образуя фурфурол:



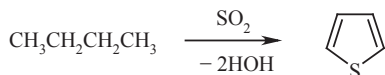
Фурфурол получают из шелухи семян подсолнечника, кукурузных початков, соломы, отрубей, вследствие чего он и был так назван (от лат. *furfur* — отруби). В промышленности фуран получают декарбонилированием фурфурола на цинкхромовом катализаторе:



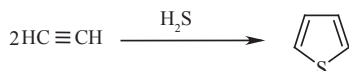
Сахарные кислоты циклизуются в присутствии кислоты, образуя 2-фуранкарбовую кислоту (пирослизевую кислоту), декарбоксилированием которой можно получить фуран.



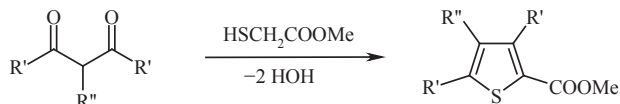
Специфические методы синтеза тиафена. Промышленным методом получения тиафена является пропускание бутана (бутена, бутадиена) с парами диоксида серы через трубку, нагретую до 550 °С и заполненную катализатором (Cr_2O_3 , Mo_2O_3 , V_2O_5). Сера в этой реакции выступает в качестве дегидрирующего окислителя, под действием которого гидрированные производные тиафена превращаются в тиафен.



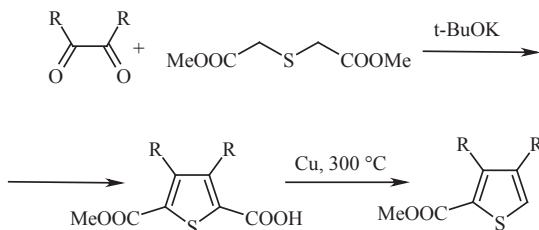
Еще одно превращение, при котором образуется тиофен, открытое А. Е. Чичибабиным, заключается во взаимодействии ацетилен с сероводородом при 400–450 °С на окиси алюминия. Эта реакция не имеет препаративного значения, однако интересна своим сходством с реакцией тримеризации ацетилен с образованием бензола.



Возможно использование реакции эфиров тиогликолевой кислоты с 1,3-дикарбонильными соединениями для получения эфиров тиофен-2-карбоновых кислот:



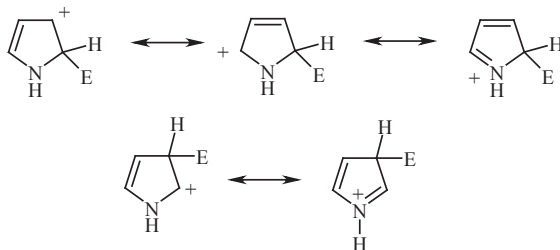
Метод Хинсберга включает две последовательно протекающие конденсации 1,2-дикарбонильного соединения с диэтилтио-диацетатом.



Реакции электрофильного замещения в пирроле, фуране и тиофене

Основу химии пиррола, фурана и тиофена определяет способность этих соединений легко вступать в реакции электрофильного замещения (галогенирование, дейтерирование, нитрование, сульфирование), преимущественно в α-положение. Рассмотрение

граничных структур σ -аддукта позволяет утверждать, что интермедиат, образующийся при присоединении электрофила в α -положение, стабильнее, чем интермедиат, образующийся при присоединении электрофила в β -положение. Электрофильное замещение в β -положение протекает труднее и обычно в том случае, если оба α -положения уже заняты заместителями.

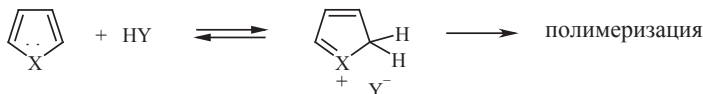


Пятичленные гетероароматические соединения не реагируют с электрофилами по гетероатому. Присоединение электрофильной частицы по атому азота пиррола приводит к существенной потере в резонансной стабилизации: молекула превращается в циклоаза-диен с локализованным положительным зарядом.

Из пятичленных гетероциклических соединений (пиррол, фуран, тиофен) пиррол более других склонен к реакциям с электрофилами, что связано с большей электронодонорной способностью нейтрального трехвалентного атома азота, а также с высокой стабильностью положительно заряженного четырехвалентного атома азота.

Большую реакционную способность пиррола в сравнении с фураном и тиофеном хорошо иллюстрирует реакция пиррола с катионом фенилдиазония и азотистой кислотой, протекающая с высокой скоростью. Фуран и тиофен в реакцию с этими электрофилами не вступают.

При взаимодействии фурана и пиррола с кислотой происходит осмоление (полимеризация). Ацидофобность (кислотобоязнь) этих соединений связана с присоединением протона, в большинстве случаев к α -углеродному атому, приводящим к нарушению циклической сопряженной системы и дальнейшим превращениям возникшей активной диеновой системы.

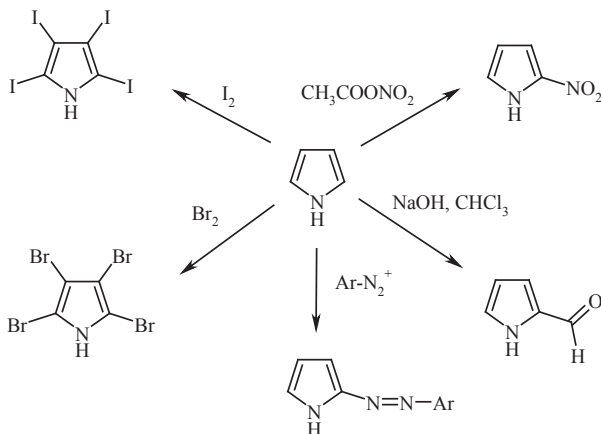


Легче всего протонируется пиррол. Тиофен не проявляет ацидофобных свойств. Так, в присутствии серной кислоты при комнатной температуре он сульфируется. Введение электроноакцепторных заместителей (например, COOH , NO_2) снижает способность гетероцикла присоединять протон.

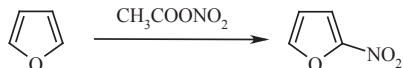
Так как пиррол и фуран ацидофобны, их сульфируют пирдинсульфотриоксидом.



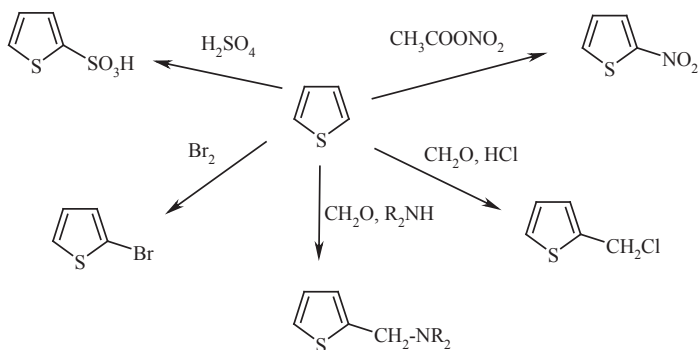
Бромирование и иодирование пиррола протекают легко, с образованием тетрагалогенпроизводного. Подобно фенолу пиррол вступает в реакции азосочетания с солями диазония, а также в реакцию Реймера — Тимана.



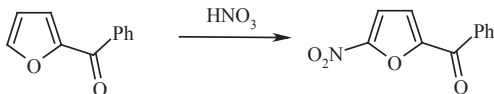
Фуран, как и пиррол, нитруют действием ацетилнитрата.



Бромирование тиафена приводит к монобромпроизводному. Хотя тиафен не проявляет ацидофобных свойств в реакции сульфирования, нитрование проводят ацетилнитратом, поскольку действие азотной кислоты приводит к деградации гетерокольца.



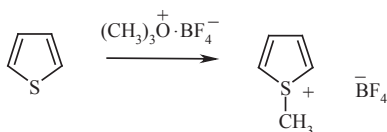
При введении в фурановое кольцо электроноакцепторного заместителя общая нуклеофильность гетероцикла заметно уменьшается. В результате понижаются как легкость замещения водорода, так и ацидофобность. Поскольку реакции электрофильного замещения для фурана протекают в целом в более мягких условиях, чем аналогичные превращения для бензольного ядра, то появляется препаративная возможность проводить реакции замещения в кислой среде, например:



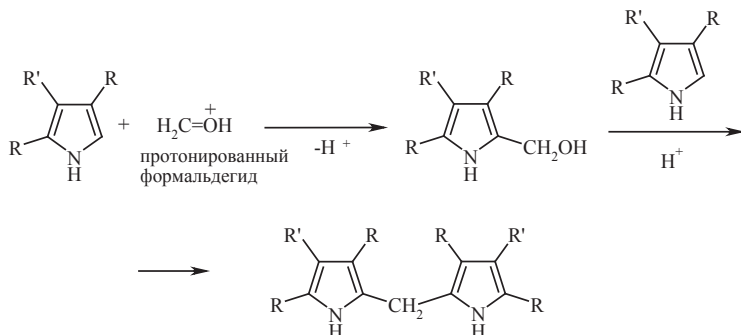
При наличии в фурановом кольце электроноакцепторного заместителя можно осуществить сульфирование, применяя непосредственно концентрированную серную кислоту. Фуран-2-карбоновая кислота сульфруется в таких условиях с хорошим выходом, давая фуран-2-карбоновую-5-сульфо кислоту.

С-Моноалкилпроизводные пиррола не удается получить прямой реакцией пиррола с алкилгалогенидами ни при алкилировании в присутствии кислоты Льюиса, ни в отсутствие катализатора. С йодистым метилом пиррол не вступает в реакцию при температурах ниже 100 °С. При температурах выше 150 °С образуется сложная смесь, состоящая главным образом из продуктов полимеризации и некоторого количества полиметилпроизводных пиррола. Более реакционноспособный аллилбромид реагирует с пирролом уже при комнатной температуре, давая в результате смесь от монодо тетразамещенных аллилпирролов одновременно с продуктами олигомеризации и полимеризации.

В отличие от фурана и пиррола тиофен может алкилироваться по гетероатому с образованием устойчивых солей, сохраняющих ароматические свойства:



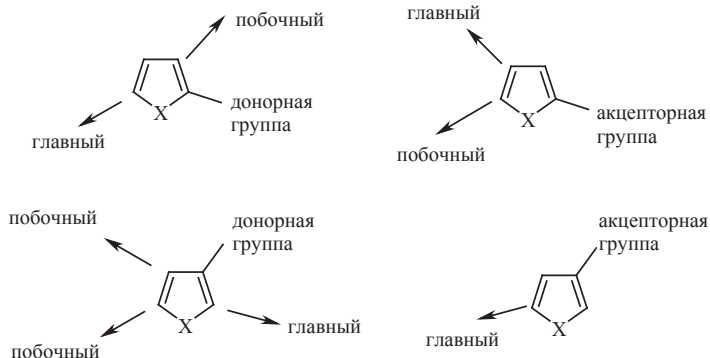
Большое значение имеет реакция гидроксиметилирования пиррола, приводящая к образованию дипиррилметанов и других важных соединений.



Применение дипиррилметанов в синтезе порфиринов будет рассмотрено в разделе «Порфирины».

Прямое ацетилирование пиррола уксусным ангидридом при 200 °С приводит к образованию 2-ацетилпиррола с примесью небольшого количества 3-изомера. N-ацетилпиррол в этих условиях не образуется.

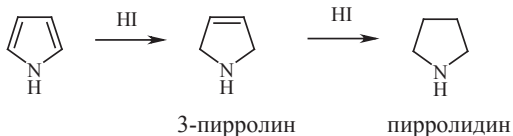
Заместители, уже имеющиеся в пятичленном гетероциклическом кольце, так же как и в случае замещенных бензолов, обладают определенным ориентирующим действием. Например, алкильные группы способствуют атаке электрофила в *орто*- и *пара*-положения, нитрогруппа — в *мета*-положение, хотя, строго говоря, эти термины не могут быть применены в случае пятичленных гетероциклических соединений. Склонность к преимущественному замещению в α -положение доминирует над направляющим влиянием заместителей во многих случаях, а продукты реакции замещения, образование которых обусловлено таким влиянием, обычно являются минорными по сравнению с продуктами замещения по свободному α -положению. Ориентирующие свойства заместителей менее всего проявляются в случае фурана.



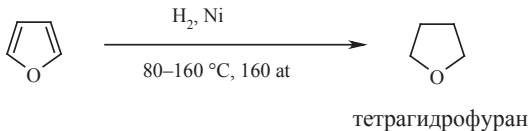
Реакции гидрирования

Восстановление пиррола как процесс присоединения водорода по двойным связям гетероцикла протекает заметно сложнее, чем в ряду фурана, даже в условиях гетерогенного катализа вследствие его значительной ароматичности. Продукты восстановления пиррола — пирролины и пирролидины. Пирролы не

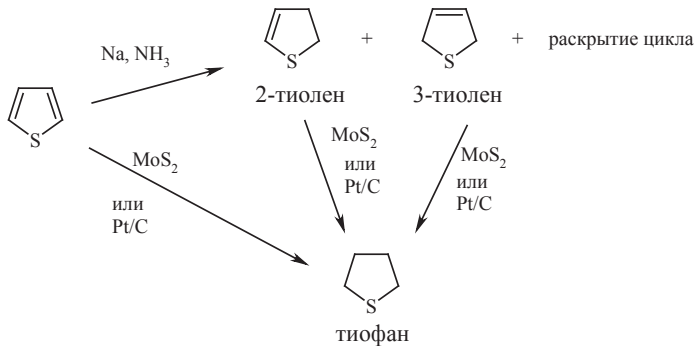
восстанавливаются натрием в кипящем спирте, но цинк в уксусной кислоте восстанавливает пиррол до 3-пирролина. Иодистоводородная кислота восстанавливает пиррол до пирролидина через промежуточное образование 3-пирролина:



Реакция гидрирования фурана в условиях гетерогенного катализа происходит по механизму радикального присоединения. Гидрирование фурана над никелем Ренея аналогично гидрированию бензола над тем же катализатором:

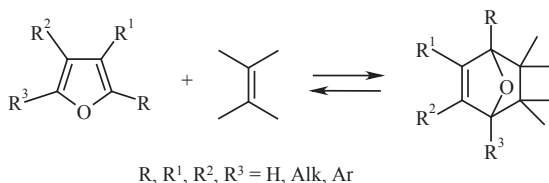


Реакции присоединения не характерны для тиофена. Восстановление тиофена металлическим натрием в жидком аммиаке приводит к образованию дигидропроизводных тиофена. Под действием катализаторов — платина на угле или MoS_2 — можно восстановить тиофен, а также тиолены, до тетрагидропроизводного тиофена — тиофана.



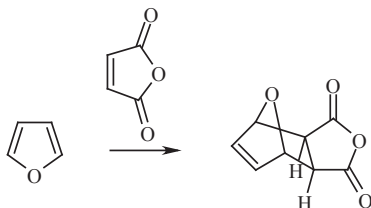
Реакции диенового синтеза

Несмотря на наличие ароматического электронного секстета фурановое кольцо может проявлять и диеновые свойства. Большую роль при этом играет электроотрицательность атома кислорода, которая препятствует отдаче неподеленной электронной пары в циклическую π -электронную систему.

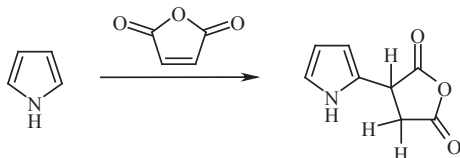


На основании кинетических измерений дейтерообмена было показано, что при получении аддукта 2-метилфурана с малеиновым ангидридом возникновение двух новых связей происходит одновременно. В некоторых случаях в реакциях Дильса — Альдера с участием производных фурана может иметь место и последовательное образование двух новых связей в аддукте (диполярное присоединение).

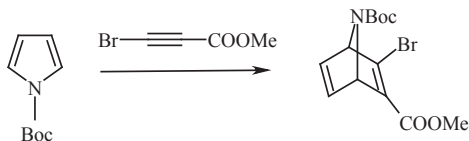
Фуран вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с таким мощным диенофилом, как малеиновый ангидрид. Выделенный продукт представляет собой *экзо*-изомер, который, как было показано, является термодинамическим продуктом реакции, тогда как *эндо*-изомер — кинетический продукт, а процесс циклоприсоединения легкообратим.



В отличие от фурана пиррол не дает бициклического аддукта с малеиновым ангидридом. Реакция протекает аномально с сохранением ароматического кольца пиррола.



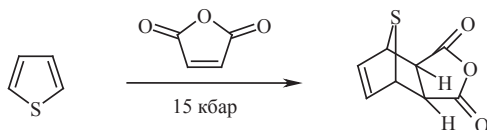
Простые производные пиррола не вступают в реакции циклоприсоединения в качестве диенов. Например, взаимодействие пиррола с дегидробензолом приводит к образованию 2-фенилпиррола лишь с низким выходом. Склонность к таким реакциям повышается при введении заместителей, в особенности электроноакцепторных, к атому азота пиррола. Таким путем могут быть получены аддукты производных дегидробензола с 1-триметилсил-пирролом. В то время как реакция незамещенного пиррола с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты приводит к образованию продукта замещения по положению 2 даже при повышенном давлении, 1-ацетил- и 1-алкоксикарбонилпирролы в этих условиях превращаются в соответствующие циклоаддукты. Циклоприсоединение в значительной степени ускоряется при проведении реакции при высоком давлении или в присутствии катализатора — хлорида алюминия. N-*tert*-Бутилоксикарбонилпиррол часто используется в качестве субстрата реакций циклоприсоединения. Ниже приведен пример использования этого производного пиррола:



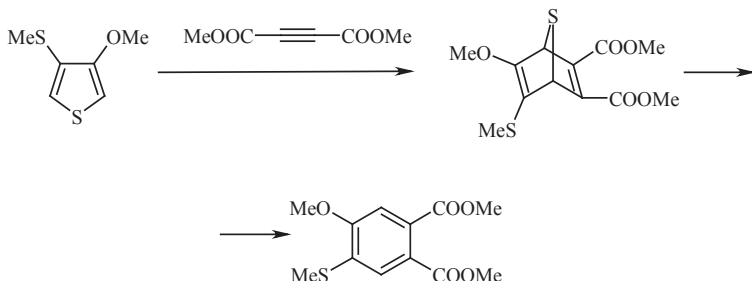
(Boc — *tert*-бутоксикарбонил)

Неактивированные тиофены проявляют довольно слабую склонность вступать в реакцию Дильса — Альдера в качестве 4π-компоненты. Например, даже при давлении 15 кбар образуется аддукт только с электронодефицитным диенофильным партне-

ром — малеиновым ангидридом. Электрофильные алкены реагируют с тиофенами в жестких условиях.

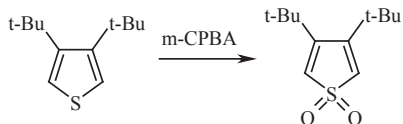


Известны реакции, в которых из первоначально образующихся аддуктов происходит экструзия атома серы, что приводит к замещенным бензолам. α - и β -Метоксизамещенные тиофены реагируют с умеренными выходами с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в ксилоле с образованием фталатов в результате экструзии атома серы из первоначального аддукта.



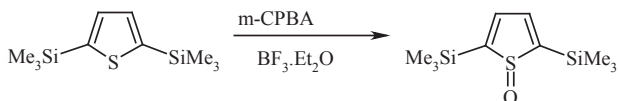
Реакции окисления, десульфуризации, S-алкилирования тиофена

Тиофен и его производные сравнительно устойчивы к действию окислителей. Однако при действии H_2O_2 или надкислот происходит их окисление до сульфоксида (в свободном состоянии не выделен) или до сульфона. Оба этих соединения представляют собой типичную диеновую систему, способную, например, к диеновому синтезу, в котором они могут выполнять как роль диена, так и диенофила.

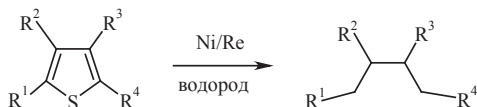
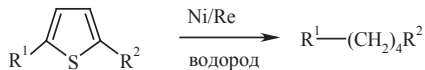


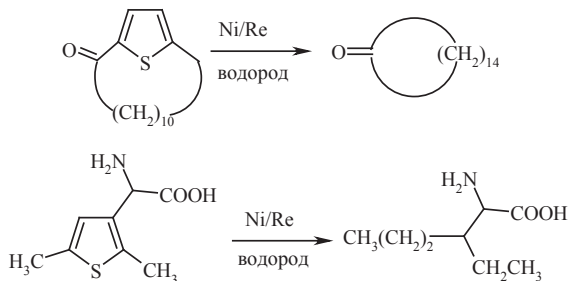
(m-CPBA — *мета*-хлорпербензойная кислота)

Тиофен-S-оксиды образуются при окислении тиофенов *м*-хлорнадбензойной кислотой и трифторидом бора (без последнего образуются S,S-диоксиды). Тиофены, имеющие объемные заместители в положениях 2,5 или 3,4, могут быть превращены в устойчивые S-оксиды.

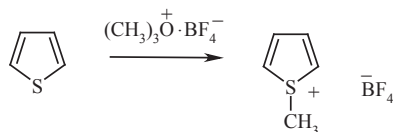


Особенностью химии тиофена является восстановительная десульфуризация, которая может быть использована в синтетических целях для получения, например, макроциклических кетонов, труднодоступных другими методами. При действии скелетного Ni с участием адсорбированного водорода идет восстановительная десульфуризация замещенных тиофенов с образованием алифатических соединений. Эта реакция — один из путей получения из производных тиофена соединений различных классов, например, карбоновых кислот, высших спиртов, простых эфиров, аминоспиртов и аминокислот, а также лактамов макроциклических кетонов, кетокислот и кетолактонов.



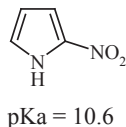
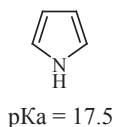


Производные тиюфена с положительно заряженным трехвалентным (сульфониевым) атомом серы образуются при взаимодействии с некоторыми алкилирующими агентами, например:



Свойства пиррольного атома азота

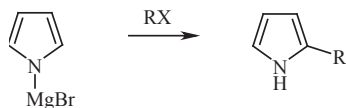
Пиррол представляет собой слабую NH-кислоту ($pK_a = 17.5$). Величина pK_a значительно уменьшается (кислотность возрастает) при введении в ядро акцепторных заместителей.



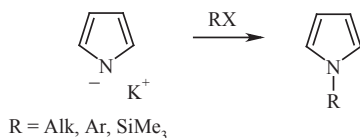
Синтетическое применение NH-кислотных свойств пиррола заключается в N-металлировании и использовании металлических производных для контролируемых реакций электрофильного

замещения. Регионаправленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот — металл и от способности растворителя сольватировать соответствующий катион. Соли Na и K — ионные соединения, а Li и Mg — ковалентные, если в среде не присутствует диполярный апротонный растворитель (типа ГМФТА).

Для ковалентных солей алкилирование идет по атому углерода:



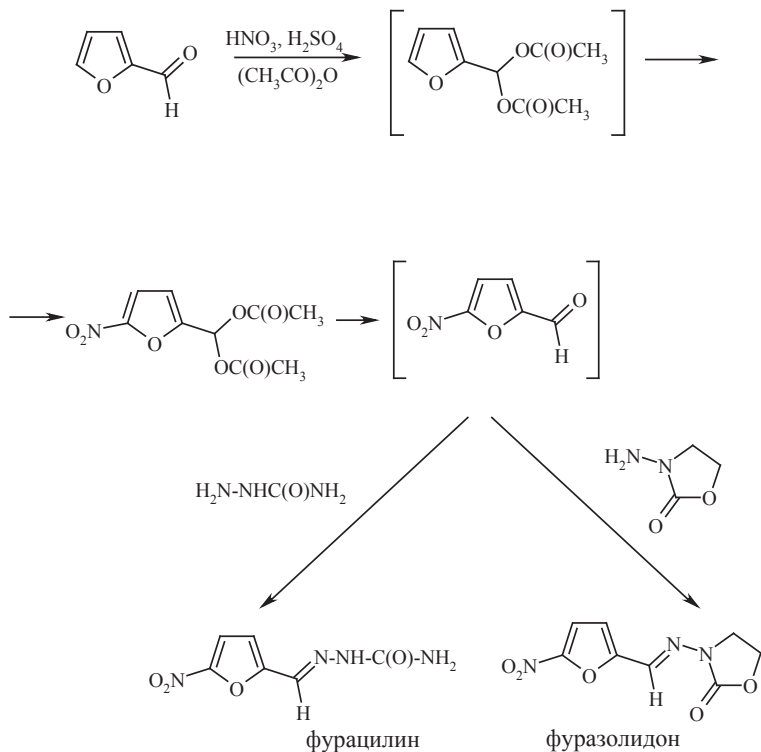
Для ионных солей алкилирование и ацилирование идет по атому азота при действии на пиррол, например, *t*-BuOK и использовании 18-краун-6 в качестве катализатора:



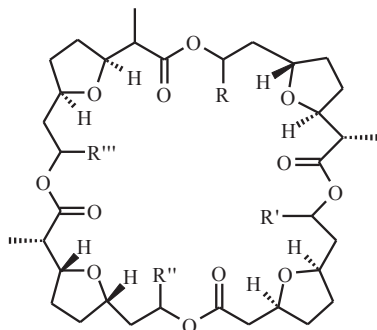
Биологически активные соединения — производные пятичленных гетероароматических соединений

Наиболее известные лекарственные средства этого типа — фурацилин и фуразолидон. Они эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерия, брюшной тиф и т. д.). 5-Нитропроизводные фуранового ряда, обладающие сильными бактерицидными свойствами, синтезируют из фурфурола. Для этого фурфурол нитруют азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида (защита альдегидную группу

от окисления), а затем, используя реакцию с аминоксодержащими соединениями, синтезируют соответствующие иминопроизводные (основания Шиффа).



Тетрагидрофуран — структурный фрагмент некоторых антибиотиков, в том числе *макролидов* (R , R' , R'' , $\text{R}''' = \text{Alk}$) — антибиотиков, продуцируемых актиномицетами рода *Streptomyces*, с помощью которых в организме осуществляется транспорт ионов калия через клеточные мембраны.

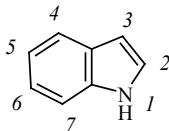


макролиды

Алкалоиды — производные пирролидина — будут рассмотрены далее в разделе 2. Аскорбиновая кислота (витамин С) является производным фурана, а биотин (витамин Н) — производным тиафана. Эти молекулы будут рассмотрены в разделе «Витамины».

1.3. Индол

Индолом называется конденсированная система бензопиррола.



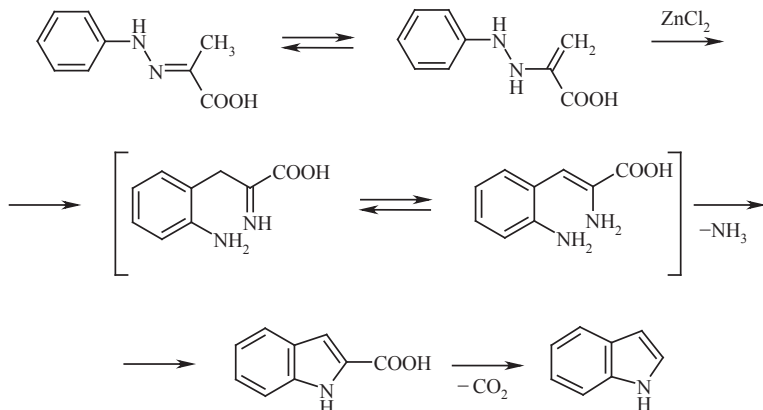
индол

Индол содержится в каменноугольной смоле, в некоторых эфирных маслах (например, в масле жасмина) наряду со скатолом (3-метилиндолом). Индол найден в кишечнике человека и млекопитающих.

Методы синтеза индола

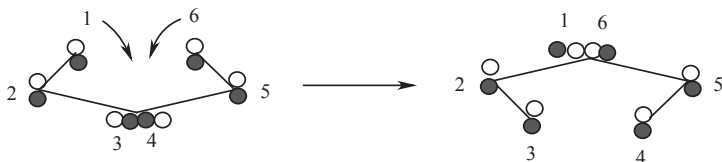
В синтетической практике получения индола широко распространен *метод Фишера*. Исходным веществом в этом синтезе служит фенилгидразон пировиноградной кислоты. При действии

конденсирующего агента (ZnCl_2) происходит образование пиррольного цикла и выделяется молекула аммиака.

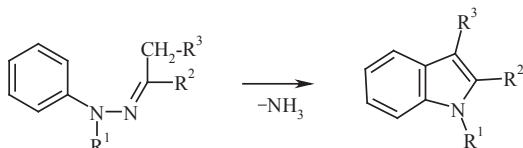


Согласно данным квантово-химических расчетов β -атом азота в фенилгидразоне является более основным, чем α -атом азота. Поэтому миграция водорода к β -атому на первой стадии закономерна. *орто*-Положение в бензольном кольце фенилгидразона обладает повышенной электронной плотностью вследствие мезомерного эффекта заместителя. Поэтому электрофильная атака метиленового углерода в *орто*-положение протекает довольно легко с образованием новой C-C-связи и одновременным разрывом связи N-N. Реакция завершается циклизацией с выделением аммиака.

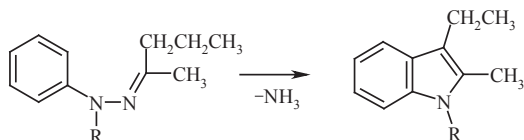
В настоящее время образование пиррольного цикла в индоле по методу Фишера связывают с сигматропным перемещением σ -связи. Сигматропный сдвиг [3,3] в данном случае состоит в одновременном разрыве σ -связи в положении 1,6, сопровождаемом перемещением π -связей.



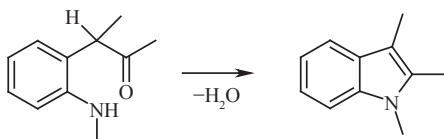
По существу метод Фишера состоит в образовании соединения ряда индола из арилгидразона соответствующей структуры под влиянием кислотного катализатора с выделением аммиака.



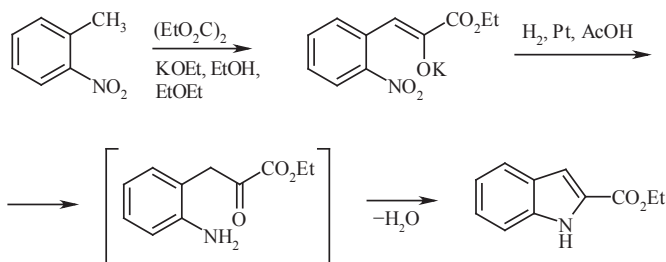
При проведении реакции допустимы значительные изменения как в гидразиновой, так и в карбонильной частях молекулы гидразона. Хотя можно ожидать, что при реакции Фишера из арилгидразонов несимметричных кетонов могут образовываться смеси продуктов, часто образуется только одно соединение. Например, фенилгидразоны метилпропилкетона образуют 2-метил-3-этилиндола. В каждом случае образование индола происходит за счет метиленовой группы.



Циклизация производных 1-(2-аминофенил)пропан-2-она происходит самопроизвольно в результате внутримолекулярной циклоконденсации с отщеплением воды. Разработано несколько новых путей генерирования 1-(2-аминофенил)пропан-2-онов — полупродуктов для синтеза индолов, прототипом служит *синтез Рейсера*.



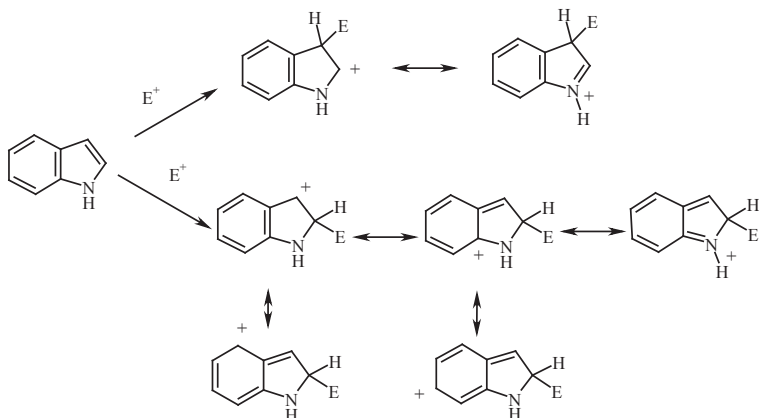
В классическом синтезе Рейсера используются С-кислотные свойства метильной группы, находящейся в *орто*-положении к нитрогруппе бензольного кольца. Сначала проводят конденсацию с оксалатом с последующим восстановлением нитрогруппы.



Реакции электрофильного ароматического замещения

Индол, подобно пирролу, является ароматическим соединением, относящимся к π -избыточным гетероциклам. Это означает, что атом азота в составе гетероцикла увеличивает электронную плотность на атомах углерода как в пиррольной, так и, до некоторой степени, в бензольной части молекулы. Это приводит к тому, что в положении 3 возникает избыточная электронная плотность.

Индол, подобно пирролу, малоустойчив к действию кислот, поэтому реакции с электрофилами проводят, избегая сильноокислительных сред. Преимущественное направление электрофильной атаки для индола — положение 3 гетероцикла, что находится в соответствии с эффективной резонансной стабилизацией образующегося в ходе реакции σ -комплекса. В случае атаки по положению 2 резонансная стабилизация σ -комплекса с участием гетероатома возможна только с нарушением сопряжения в бензольном кольце, что энергетически менее выгодно.



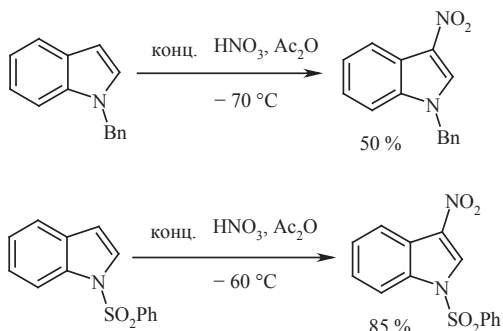
Условия проведения наиболее важных реакций электрофильного замещения представлены в табл. 3.

Таблица 3

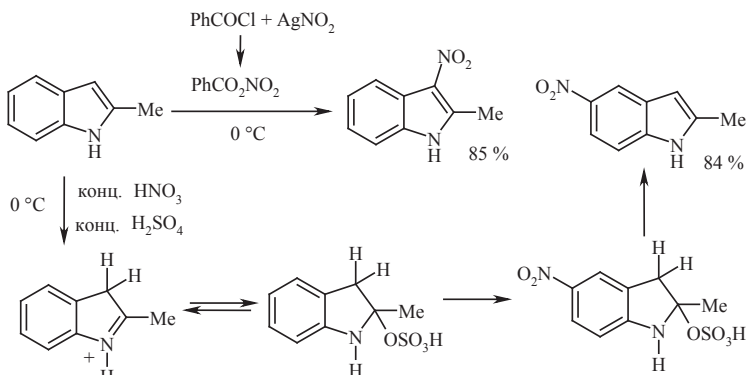
Реакции электрофильного замещения в индоле [3]

Вступающая группа	Реагенты и условия
NO_2	PhCO_2NO_2
Br	N-бромсукцинимид, CCl_4 , 80°C
Cl	N-хлорсукцинимид, MeOH, 20°C
CHO	Me_2NCHO , POCl_3 , $25\text{--}30^\circ\text{C}$
COMe	Ac_2O , нагревание
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$	$\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$, $0\text{--}20^\circ\text{C}$
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMe}$	$\text{CH}_2=\text{CHCOMe}$, AcOH, Ac_2O , 100°C
CH_2NMe_2	CH_2O , Me_2NH , AcOH, 20°C
$\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$	$\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$, водн. KOH, 0°C
SO_3H	$\text{Py} \cdot \text{SO}_3$, нагревание

В органическом синтезе часто используют реакции нитрования 1-замещенных индолов по положению 3 [2].

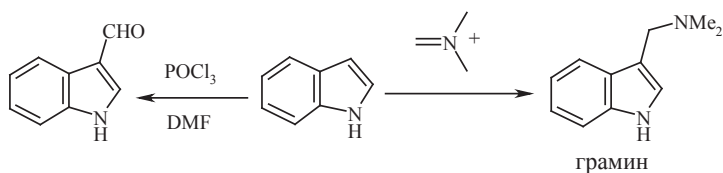


В реакциях, не замещенных по положению 1 индолов в зависимости от используемых условий, образуются 3-нитроиндолы либо 5-нитроиндолы [2].



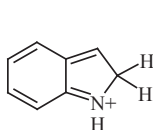
Примерами реакций индола, протекающих как электрофильное замещение, являются реакция *Вильсмайера*, приводящая к 3-формил-индолу, и аминотилирование (реакция *Манниха*) — взаимодействие с формальдегидом и солями вторичных аминов. При взаимодействии формальдегида с вторичным амином в кислой среде образуется соль N,N-диметилметилендинимия,

которая и выступает в роли электрофила. В случае индола реакция с формальдегидом и хлоргидратом диметиламина приводит к *грамину* — алкалоиду, встречающемуся в некоторых растениях.

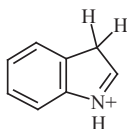


Реакции димеризации, кисотно-основные свойства, гидрирование

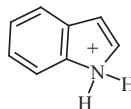
Индол является еще более слабым основанием, чем пиррол, и не образует солей с кислотами. В некоторых реакциях индол обнаруживает и слабокислые свойства. В растворе натрия в жидком аммиаке возможно образование N-натрийиндола. При взаимодействии индола с едким кали при 130 °C образуется N-калийиндол. В сильнокислой среде проявляется тенденция индола к димеризации и тримеризации. Общая склонность к полимеризации в кислой среде выражена значительно слабее, чем у пиррола. В зависимости от pH среды возможный механизм димеризации индола учитывает три вида первоначально образующегося катиона индолия:



pH < 0.5

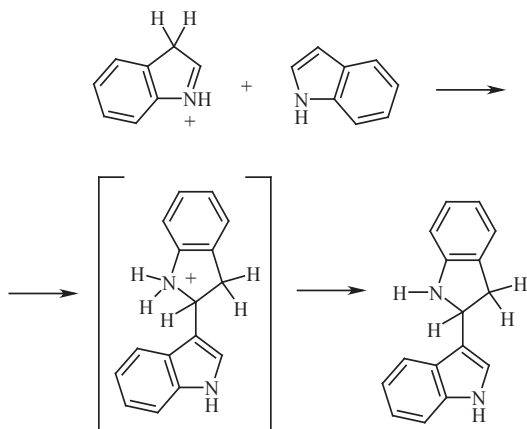


pH 0.5–2.5

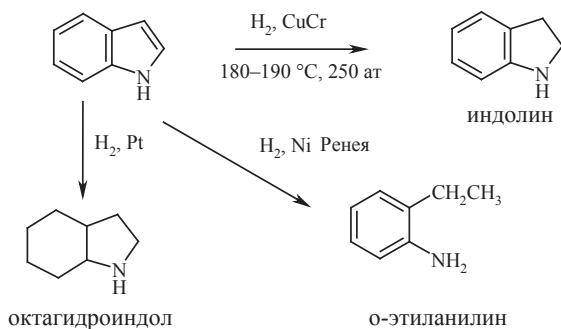


pH > 2.5

Термодинамически наиболее вероятно протонирование по положению 3 с дальнейшей димеризацией:



Применяя различные катализаторы и условия реакции, можно получить различные восстановленные формы индола.

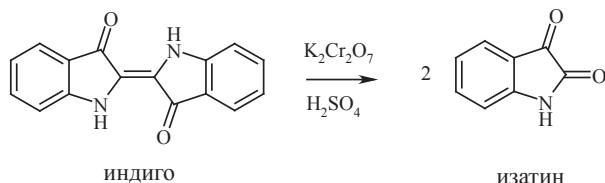


Производные индола — красители и биологически активные соединения

Невероятно популярным производным индола является синий краситель индиго, который выделяли из растения *Indigofera tinctoria* L. Его производное — пурпурный краситель 6,6'-диброминдиго — также известен под названием тирский или императорский

пурпур. В античные времена тирский пурпур производили в средиземноморском городе Тире, и он использовался для окраски мантий и tog фараонов, императоров, жрецов. Почему только для этих целей? Чтобы получить всего 1 г тирского пурпура, требуется переработать около 10 000 моллюсков, поэтому в античные и Средние века такой краситель могли использовать только богатые и высокопоставленные вельможи [4].

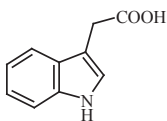
При окислении индиго хромовой смесью образуется изатин — ценный интермедиат в синтезе различных гетероциклических соединений.



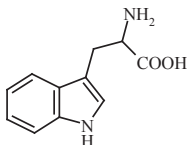
Многие производные индола обладают биологической активностью, например, 3-индолилуксусная кислота (гетероауксин А) стимулятор роста растений.

Триптофан — β-индолиламинопропионовая кислота — входит в число 20 важнейших природных аминокислот, из которых преимущественно состоят белки всех живых организмов. При этом является для человека незаменимой, т. е. потребность в триптофане удовлетворяется лишь поступлением в организм этой аминокислоты извне. Триптофан — компонент пищевых белков, которые содержатся в мясе, овсе, бананах, сушеных финиках, арахисе, кунжуте, кедровых орехах, соевых бобах, молоке, йогурте, твороге, рыбе, курице, индейке. Серотонин (5-гидрокситриптамин) — важный нейромедиатор и гормон.

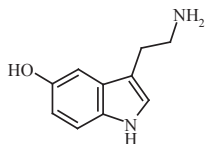
Псилоцин (4-гидрокси-N,N-диметилтриптамин) и псилоцибин, выделенные из мексиканского гриба *Psilocybe mexicana* Heim, входят в список I наркотических и психотропных веществ.



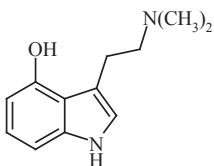
гетероауксин А



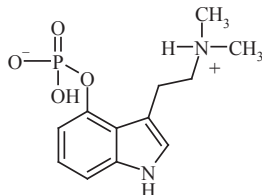
триптофан



серотонин

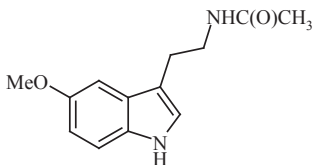


псилоцин

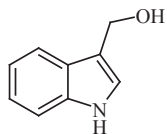


псилобицин

Мелатонин — основной гормон шишковидного тела мозга (эпифиза), от него зависит циркадный ритм. Таблетки мелатонина применяют для облегчения засыпания при корректировке «внутренних часов» во время длительных путешествий. *Индол-3-карбинол* продается в аптеках в качестве биологически активной добавки, замедляющей процессы старения. Эта БАД представляет собой смесь порошка цветков и ростков брокколи.



мелатонин



индол-3-карбинол

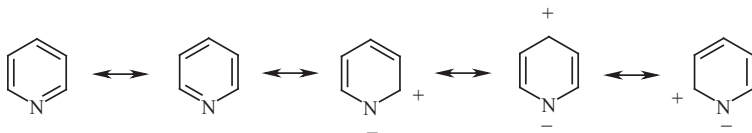
В разделе «Алкалоиды» будут рассмотрены такие производные индольного ряда, как резерпин, стрихнин и др.

1.4. Пиридин

Строение пиридина полностью аналогично строению бензола, с той лишь разницей, что одна группа СН бензола заменена в пиридине на атом азота. Такая замена приводит к следующим существенным изменениям:

- нарушается геометрия правильного шестиугольника, поскольку связь углерод-азот короче, чем связь углерод-углерод;
- в молекуле пиридина вместо одного атома водорода, расположенного в плоскости цикла, присутствует неподеленная пара электронов атома азота, также расположенная в плоскости цикла, занимающая sp^2 -гибридную орбиталь и не принимающая участие в образовании ароматического секстета электронов (именно эта неподеленная пара электронов обуславливает основность пиридина);
- молекула пиридина представляет собой диполь вследствие большей электроотрицательности атома азота по сравнению с атомом углерода.

Электроотрицательный атом азота способствует индуктивной поляризации молекулы пиридина в результате смещения электронной плотности преимущественно по σ -связям. Кроме того, атом азота определяет стабильность полярных канонических структур, в которых он отрицательно заряжен. Эти структуры вместе с не имеющими зарядов структурами, которые полностью аналогичны формулам Кекуле бензола, вносят вклад в строение молекулы пиридина.



Поскольку индуктивный и мезомерный эффекты имеют одну и ту же направленность, молекула пиридина поляризована со смещением электронной плотности к атому азота. Это означает также, что на атомах углерода пиридинового цикла локализуется

частичный положительный заряд, особенно на α - и β -атомах углерода. Поскольку на атомах углерода молекулы пиридина наблюдается дефицит электронной плотности, пиридин и аналогичные гетероароматические соединения принято относить к электронодефицитным гетероциклическим соединениям или, как иногда говорят, π -дефицитным. Сравнение дипольного момента пиридина (2.2 D) с дипольным моментом пиперидина (1.17 D), полярность которого связана исключительно с индуктивным эффектом, показывает, что пиридин дополнительно поляризован вследствие перераспределения электронной плотности в системе.

Присоединение электрофила к атому азота пиридина приводит к образованию пиридиниевого катиона. В простейшем случае при присоединении протона образуется 1H-пиридиновый катион, который полностью изоэлектронен бензолу, однако наличие положительного заряда на атоме азота делает всю систему в целом положительно заряженной. Катион пиридиния — система ароматическая, так как в ней присутствуют шесть π -орбиталей, необходимых для образования ароматической молекулярной орбитали. Следует, однако, отметить, что положительный заряд на атоме азота значительно искажает π -систему таким образом, что частичный положительный заряд на α - и β -атомах углерода становится гораздо больше, чем в самом пиридине, поэтому эти положения пиридиниевого катиона весьма активны в реакциях с нуклеофильными агентами.

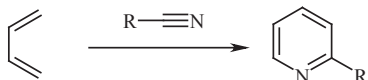
Методы получения пиридиновых соединений

Пиридин был открыт Т. Андерсеном (1849) в костяном дегте — продукте сухой перегонки костей, в котором он находится вместе с различными соединениями группы пиррола. В больших количествах пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле, из которой его и получают в промышленности.

Впервые пиридин синтезировал У. Рамзай по методу Бертра, пропуская смесь ацетилена и синильной кислоты через раскаленную трубку. Следует отметить, что этот метод синтеза дает очень маленький выход пиридина и не имеет препаративного значения.

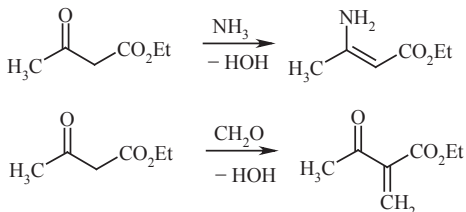


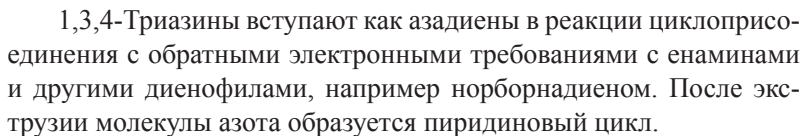
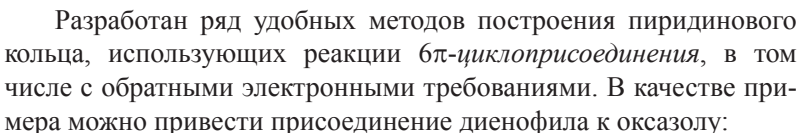
Производные пиридина могут быть получены по реакции Дильса — Альдера взаимодействием бутадиена с нитрилами при высокой (400 °C) температуре.



Практически единственным препаративным методом синтеза производных пиридина является *синтез Ганча*, который заключается во взаимодействии β-кетоэфиров с альдегидами и аммиаком и последующем окислении образующихся гидрированных производных пиридина.

Вначале, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с аммиаком, образуется енамин, а при взаимодействии с формальдегидом — продукт кротоновой конденсации, α, β-непредельный кетон. Далее происходит присоединение по Михаэлю енамина к активированной кратной связи непредельного кетона. Цикл замыкается в результате нуклеофильной атаки атома азота по образующейся карбонильной группе. Следующая стадия — отщепление молекулы воды — приводит к образованию производного дигидропиридина, которое окисляют нитрующей смесью. Гидролиз сложноэфирных групп и декарбоксилирование, протекающее при нагревании с CaO, завершает образование 2,6-диметилпиридина.



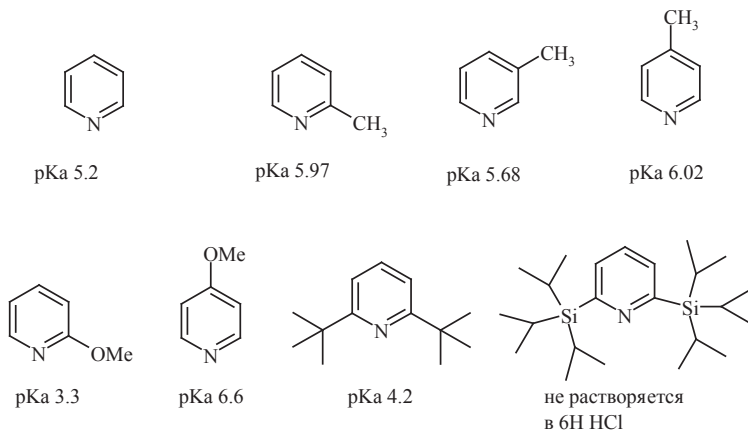


Свойства пиридина как основания

Атом азота в пиридине обладает основными и нуклеофильными свойствами. За счет большей, чем у углерода, электроотрицательности атома азота ядро пиридина приобретает π -дефицитность, так как электронная плотность в кольце распределена неравномерно и частично локализована на атоме азота.

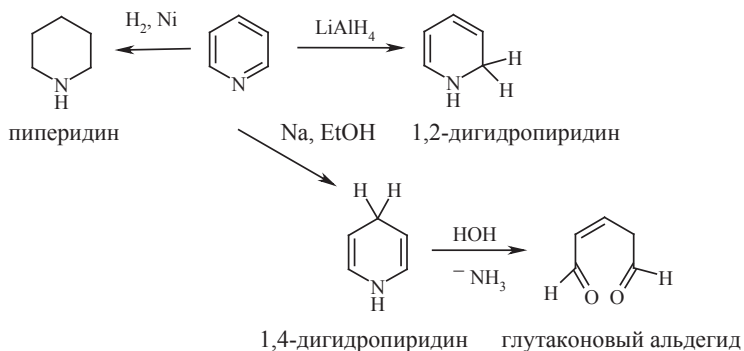
Пиридин образует кристаллические, обычно гигроскопичные, соли с большинством протонных кислот. Для незамещенного пиридина в водном растворе значение $pK_a = 5.2$. Таким образом, основность пиридина много меньше, чем основность насыщенных алифатических аминов, для которых значения pK_a обычно лежат в интервале 9–11. Поскольку сродство пиридина к протону в газовой фазе очень близко к сродству к протону алифатических аминов, наблюдаемое в растворе отличие связано с относительно сильной сольватацией аммонийных алифатических катионов. Оно может быть связано с возможностью мезомерной делокализации положительного заряда в пиридиновом катионе и, как следствие, с меньшей потребностью во внешней стабилизации посредством сольватации.

Электронодонорные заместители обычно увеличивают основность. Так, для 2-метил-, 3-метил- и 4-метилпиридинов значения pK_a 5.97, 5.68 и 6.02 соответственно. Заместители, способные как к мезомерному, так и к индуктивному взаимодействию с пиридиновым кольцом, оказывают более сложное влияние на основность пиридина. Например, 2-метоксипиридин — более слабое основание, чем пиридин (pK_a 3.3), а 4-метоксипиридин — более сильное (pK_a 6.6). Индуктивное электрооакцепторное влияние атома кислорода проявляется тем в большей степени, чем ближе расположен заместитель к атому азота, т. е. максимально в положении 2. Объемные заместители в положениях 2 и 6 препятствуют протонированию атома азота. Так, значение pK_a для 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина меньше на единицу, чем для незамещенного пиридина, а 2,6-ди(три-изопропилсилил)пиридин не растворяется даже в 6*N* соляной кислоте.



Восстановление пиридина

При восстановлении пиридина литийалюмогидридом образуется 1,2-дигидропиридин. N-замещенные пиридины восстанавливаются значительно легче, чем незамещенные.



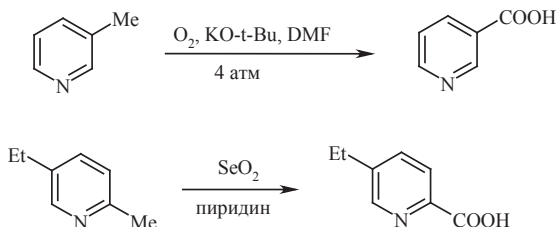
1,4-Дигидропиридин может быть получен действием на пиридин металлического натрия в 96 %-м спирте или жидком аммиаке. Однако выделить при этом 1,4-дигидропиридин в чистом виде не удастся, так как он в условиях реакции гидролизуетсся с раскрытием цикла до глутаконового альдегида.

Гексагидропиридин (пиперидин) может быть получен восстановлением пиридина действием натрия в абсолютном спирте или водорода в присутствии никелевого катализатора или платины на асбесте (метод Зелинского). Пиперидин — сильное основание.

Реакции с окислителями

Пиридиновое кольцо обычно устойчиво к действию окислителей, и окисление возможно лишь в жестких условиях. Незамещенный пиридин окисляется нейтральным водным раствором перманганата калия приблизительно с такой же скоростью, как бензол, причем в результате образуется диоксид углерода. В кислой среде пиридин более устойчив к действию окислителей, а в щелочной — окисление пиридина проходит быстрее, чем окисление бензола.

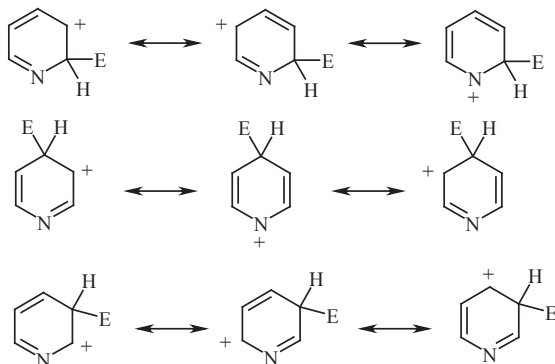
В большинстве случаев углеродные заместители могут быть окислены с сохранением пиридинового кольца: алкилпиридины превращаются в соответствующие кислоты. В некоторых случаях возможно селективное окисление. Диоксид селена окисляет алкильные группы только в α - и γ -положениях, причем процесс может быть остановлен на стадии образования альдегидов.



Реакции электрофильного замещения

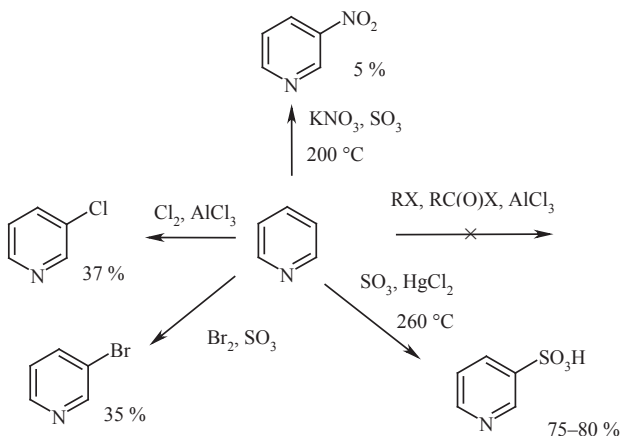
Реакции электрофильного замещения в ряду пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать как соли с протонными кислотами, так и комплексы с кислотами Льюиса. Атака электрофила

идет в положение 3. По реакционной способности в реакциях электрофильного замещения пиридин напоминает нитробензол.



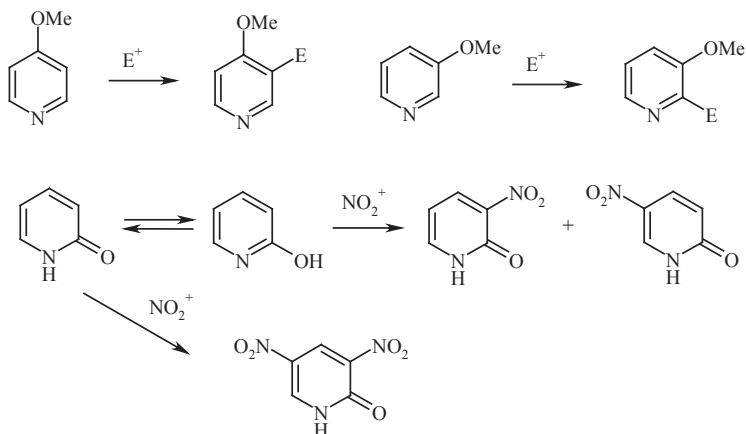
Несмотря на то что в резонансной стабилизации промежуточного катиона при электрофильной атаке участвует одинаковое число мезомерных структур как при замещении в положение 3, так и в положения 2 и 4, в последнем случае катионы с положительным зарядом на иминном атоме азота крайне невыгодны.

Реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами.



Только процессы галогенирования и сульфирования в указанных условиях идут с удовлетворительными выходами, а алкилирование и ацилирование по Фриделю — Крафтсу вообще осуществить не удастся.

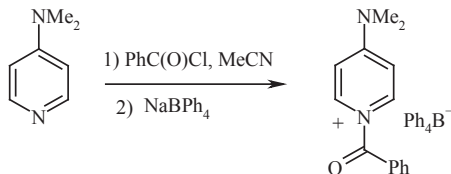
Введение электронодонорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения. Так, 2,4,6-триметилпиридин нитруется нитратом калия в олеуме уже при 100 °С с выходами 60–70 %. Алкокси- и гидроксигруппы не только существенно облегчают электрофильное замещение, но и ориентируют его в *орто*- и *пара*-положения по отношению к этим заместителям.



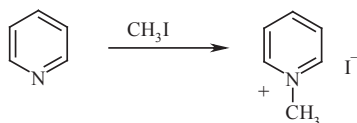
Реакции алкилирования и ацилирования по атому азота

Галогенангидриды карбоновых и арилсульфоновых кислот быстро реагируют с пиридинами с образованием в растворе 1-ацил- и 1-арилсульфонилпиридиниевых солей, некоторые из которых могут быть выделены в кристаллическом виде. Растворы таких соединений, обычно в избытке пиридина, используются для получения сложных эфиров и сульфонатов из соответствующих спиртов, амидов и сульфамидов из аминов. 4-Диметиламинопиридин

(DMAP) широко используется (в каталитических количествах) для активации ангидридов кислот.



Алкилгалогениды и алкилсульфаты легко реагируют с пиридинами, образуя четвертичные пиридиновые соли. Так же как и в случае алифатических третичных аминов, увеличение числа заместителей при атоме азота или при атоме углерода, несущем атом галогена, приводит к увеличению доли продуктов альтернативного конкурирующего процесса элиминирования — алкена и протонированного пиридина.



N-метилпиридиний иодид

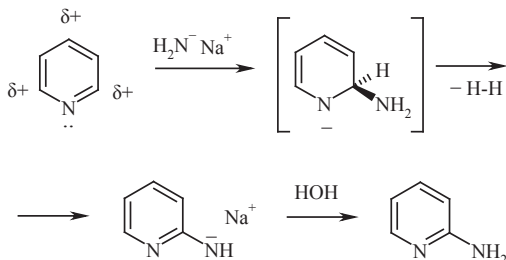
Реакции нуклеофильного замещения в пиридине

В 1914 г. А. Е. Чичибабин открыл и исследовал реакции аминирования пиридиновых оснований с помощью амида натрия. Реакция нашла мировое применение для синтеза лекарственных препаратов. Удобство и доступность метода аминирования пиридинов дали возможность также изучить различные реакции замещения в пиридиновом цикле α-аминопиридина. В 1920-х гг. Чичибабин открыл и изучил таутомерию аминопиридинов и их производных. Он констатировал возможность образования производных двух изомерных форм аминопиридинов (α- и γ-пиридониминов).

Существенное отличие реакции нуклеофильного замещения атома водорода от электрофильного заключается в том, что на последней стадии электрофильного замещения происходит легко

протекающий процесс потери протона, а в случае нуклеофильного замещения атома водорода на последней стадии необходимо удаление гидрид-иона, для чего обычно требуется присутствие окисляющего агента.

Реакция Чичибабина протекает по механизму присоединения-отщепления. В качестве источника нуклеофильного агента применяют амид натрия или амид калия.



Механизм реакции предполагает существование двух переходных состояний и промежуточного σ -комплекса (рис. 1).

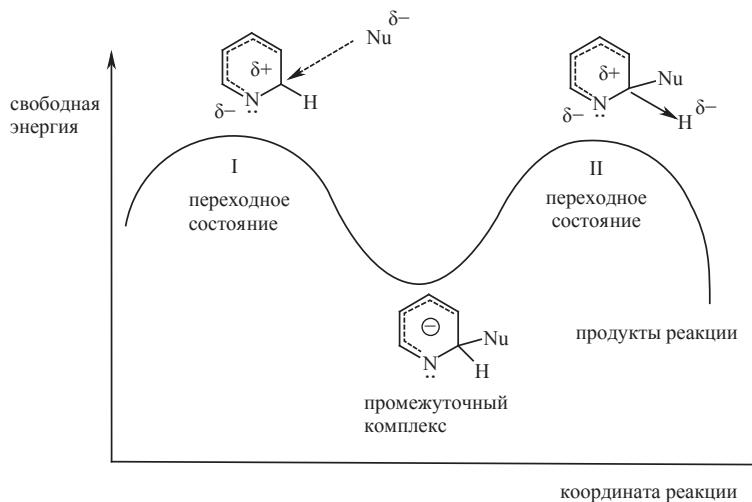
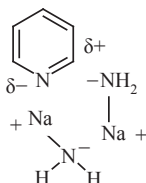


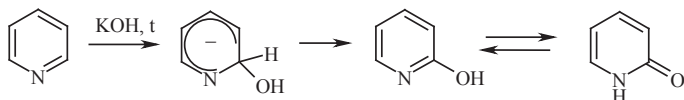
Рис. 1. Энергетический профиль реакции аминирования пиридина

Максимум первого переходного состояния соответствует энергии активации, необходимой для присоединения нуклеофила к пиридину. Максимум второго переходного состояния соответствует энергии активации, необходимой для отщепления отрицательно заряженной частицы. Глубина минимума энергетической кривой между двумя энергетическими барьерами определяет легкость образования σ -комплекса.

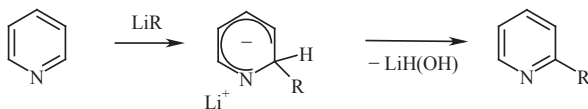
При аминировании пиридина по Чичибабину получают главным образом пиридины с аминогруппой в α -положении, а при недостатке амида образование изомеров с аминогруппой в γ -положении не наблюдается вовсе. Успешному началу этой реакции способствует не только наличие источника энергии для преодоления первого энергетического барьера, но и условия, понижающие высоту этого барьера, т. е. облегчающие образование σ -комплекса. В реакции Чичибабина амид натрия или калия взаимодействует не только с углеродами кольца пиридина, но и с гетероатомом, образуя промежуточный циклический комплекс.



В более жестких условиях удастся провести еще одну реакцию нуклеофильного замещения в ряду пиридина. При пропускании паров пиридина над твердой KOH при 300–320 °C с небольшим выходом образуется 2-пиридон.

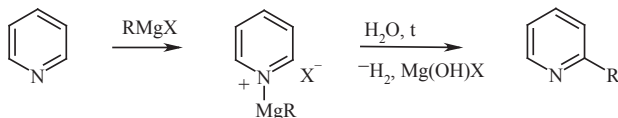


Другая реакция нуклеофильного замещения — взаимодействие пиридина с литийорганическими соединениями.



Если с литийорганическим соединением взаимодействует пиридин, имеющий заместители в положениях 2, 4, 6, то они легко подвергаются нуклеофильному замещению. Заместители в положениях 3 и 5 обычно малоактивны и влияют только на протекание реакции в другой позиции пиридинового кольца.

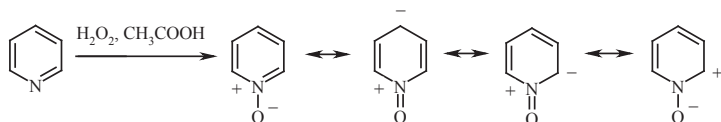
Металлоорганическое соединение — реактив Гриньяра — также вступает в реакцию нуклеофильного замещения с пиридином. На холоду сначала образуется комплекс, который при нагревании до 150–160 °С перегруппировывается в алкил- или арилпиридины.



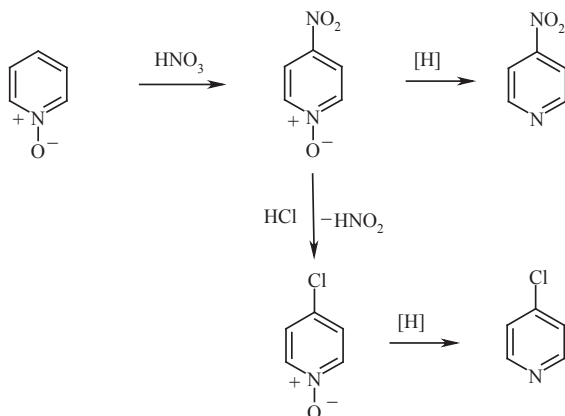
Этилмагнибромид и фенилмагнибромид дают соответственно 2-этил- и 2-фенилпиридин. Алкилирование может происходить и в положение 4. При действии магниалкилхлоридов на пиридин при нагревании до 120 °С получается 4-алкилпиридин.

N-Оксид пиридина

N-Оксид пиридина образуется при взаимодействии пиридина с надкислотами ($\text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ при 100 °С, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOOH} \cdot \text{CHCl}_3$ при 0 °С) и относится к мезоионным соединениям, его структура может быть изображена с помощью ряда резонансных формул:

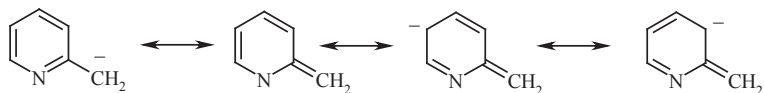


Появление положительного заряда на атоме азота в целом увеличивает электрофильность ядра и его способность к восприятию нуклеофильной атаки. Вместе с тем N-оксид пиридина может вступать в реакцию электрофильного замещения, причем наиболее легко электрофильное замещение протекает в положения 2 и 4. Такая реакционная способность позволяет проводить электрофильное замещение в положениях 2 и 4 в сравнительно мягких условиях. Последующее восстановление 2,4-дизамещенных N-оксидов пиридина является удобным методом получения труднодоступных 2,4-дигалогено-, 2,4-динитро-, 2,4-дисульфопроизводных пиридина. Существуют также примеры получения индивидуальных 4-замещенных производных пиридина.

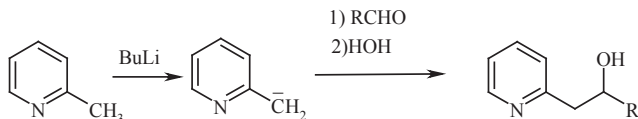


Алкилпиридины

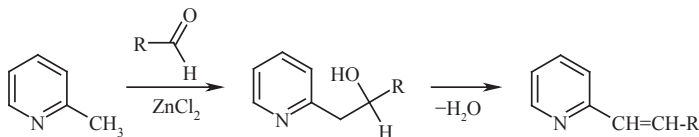
Связи C-H у α -углеродного атома боковой цепи алкилпиридинов обладают довольно высокой кислотностью, что связано главным образом с резонансной стабилизацией образующегося аниона.



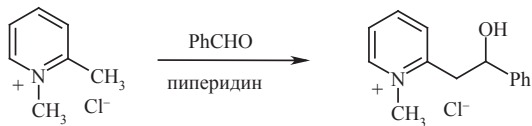
При взаимодействии α -пиколина с бутиллитием генерируется анион, способный вступать в реакции, характерные для металло-органических соединений, например с альдегидами.



Реакционная способность метильной группы в α -пиколине сравнима с реакционной способностью метилкетонов. В присутствии оснований или в отдельных случаях кислых катализаторов (ZnCl_2 , полифосфорная кислота) происходит конденсация с альдегидами и кетонами.



Еще более сильными СН-кислотами являются пиколиниевые соли и пиколин N-оксиды. Поэтому реакции, подобные приведенным выше, протекают с этими соединениями в еще более мягких условиях и с большим выходом. Конденсация пиколиниевой соли с бензальдегидом происходит в присутствии такого слабого основания, как пиперидин, и приводит к продукту конденсации альдольного типа.

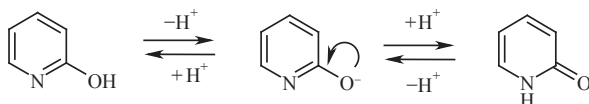


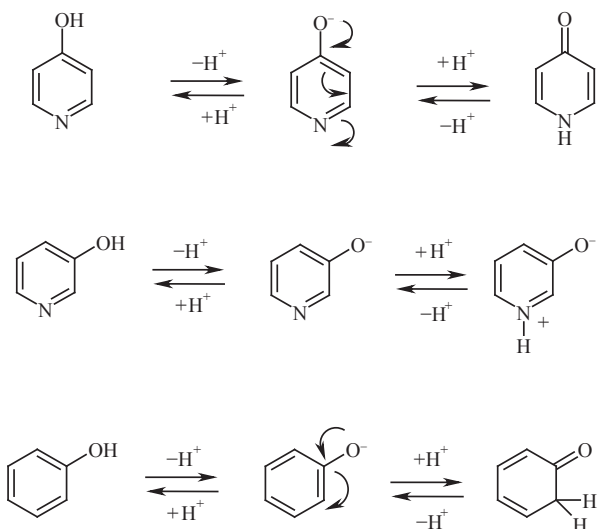
Таутомерия гидрокси- и аминопиридинов

Все три возможных оксипиридина склонны к таутомерным превращениям, связанным с перемещением протона между атомами кислорода и азота, причем наблюдается существенное отличие в таутомерных свойствах β -изомера и α -, γ -изомеров.

При нормальных условиях α - и γ -изомеры существуют практически целиком в кетонной таутомерной форме и известны как пиридоны. Гидроксиформы могут быть обнаружены в значительных количествах только в очень разбавленных растворах неполярных растворителей типа петролейного эфира или в газовой фазе (в последнем случае 2-гидроксипиридин доминирует над кетоформой, соотношение таутомеров 2.5 : 1). Положение равновесия 3-гидроксипиридина с его цвиттерионной формой зависит от природы растворителя.

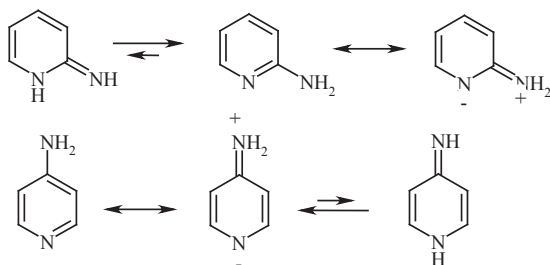
Интересно провести параллель между способностью к существованию в таутомерной оксоформе гидроксипиридинов и гидроксиаренов. Формально процесс установления такого равновесия в производных пиридина и бензола должен протекать по одному и тому же механизму и заключается в переносе протона от гидроксигруппы к ароматическому или гетероароматическому кольцу. Этот процесс протекает в две стадии, первая из них — депротонирование — происходит с участием растворителя или еще одной молекулы арена и протекает, естественно, тем легче, чем более сильной кислотой является гидроксильная группа. Учитывая электронодефицитный характер пиридинового ядра, можно утверждать, что кислотность гидроксипиридинов заметно выше кислотности гидроксиаренов и, следовательно, активационный барьер в случае производных пиридина будет ниже. Вторая стадия — протонирование. Поскольку неподеленная пара электронов атома азота в пиридиновом кольце доступна для электрофильной атаки, в частности для протонирования, а на самом атоме азота существует частичный отрицательный заряд, можно полагать, что и эта стадия должна легче осуществляться в случае производных пиридина. Рассмотрим, к чему должны приводить эти превращения в зависимости от позиции гидроксигруппы в пиридиновом кольце.





Как видно из схемы, в случае α - и γ -гидроксипиридинов последовательность стадий протонирования-депротонирования приводит к кетоформе, при β -расположении гидроксигруппы такое превращение невозможно — результатом его является образование цвиттер-иона.

Все три изомерных аминопиридина существуют в аминоформе. α - и γ -Изомеры склонны к поляризации, аналогичной существующей в случае пиридонов.



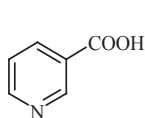
Биологически активные производные пиридина

Никотиновая кислота и никотинамид содержатся в печени, почках, мышцах животных, молоке, рыбе, дрожжах, овощах, фруктах, гречневой крупе и т. д. Многие производные никотиновой кислоты — лекарственные препараты. Никотиновая кислота обладает противопеллагрическими свойствами, улучшает углеводный обмен, оказывает сосудорасширяющее действие.

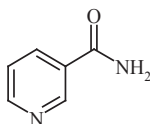
Кордиамин — 25 %-й водный раствор N,N-диэтиламида никотиновой кислоты — возбудитель дыхательных и сосудодвигательных центров головного мозга. *Никодин* — N-гидроксиметиламид никотиновой кислоты — желчегонное, бактерицидное и бактериостатическое средство.

Никотинамид — амид никотиновой кислоты — истинный витамин РР (антипеллагрический витамин), распространенный в растительном и животном мире в виде нуклеотидов.

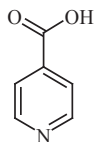
Изоникотиновая кислота — промежуточный продукт в синтезе ряда противотуберкулезных препаратов группы гидразида изоникотиновой кислоты (например, *изониазид*, *фтивазид*, *метазид*).



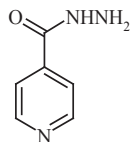
никотиновая
кислота



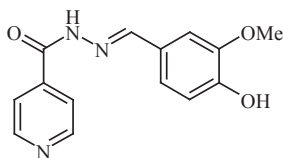
никотинамид



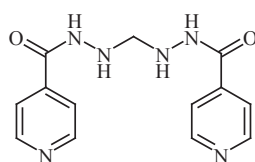
изоникотиновая
кислота



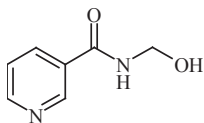
изониазид



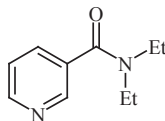
фтивазид



метазид

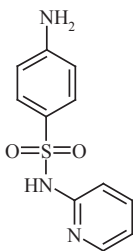


никотин

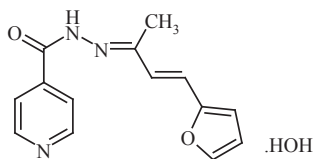


кордиамин

Сульфидин — один из первых сульфаниламидных препаратов, введенных в медицинскую практику. Обладает высокой химиотерапевтической активностью (лечение крупозного воспаления легких и др.). Препарат «сульфидин» разработал академик И. Я. Постовский, первый заведующий кафедры органической химии. Во время Великой Отечественной войны И. Я. Постовский с группой сотрудников (Б. Н. Лундин, З. В. Пушкарева, В. И. Хмелевский, Н. П. Беднягина) участвовал в организации промышленного производства сульфамидных препаратов на Свердловском химфармзаводе. Для лечения длительно не заживающих ран Постовским была создана «паста Постовского» — комбинация сульфамидных препаратов с бентонитовой глиной. Совместно с Н. Н. Верещагиной им был разработан противотуберкулезный препарат ряда изоникотиновой кислоты — ларусан.



сульфидин

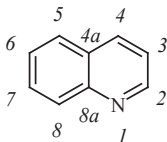


ларусан

Ряд витаминов и коферментов содержат в своей структуре фрагмент пиридина. Витамины B_5 (PP) и B_6 , содержащие в своей основе пиридиновый цикл, будут рассмотрены в разделе «Витамины».

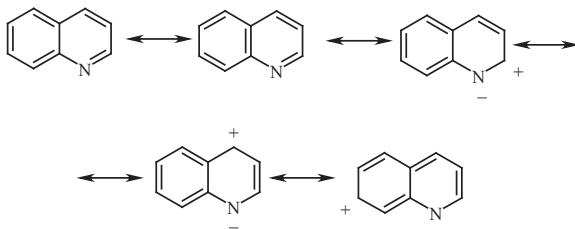
1.5. Хинолин, изохинолин, акридин

Хинолин аналогичен по своему строению нафталину, с той лишь разницей, что один из циклов — пиридиновый.



хинолин

При резонансном представлении такой системы следует принимать во внимание структуры, определяющие строение бензола. Резонансная структура, в которой разрушены оба ароматических цикла, вносит незначительный вклад в строение хинолина.

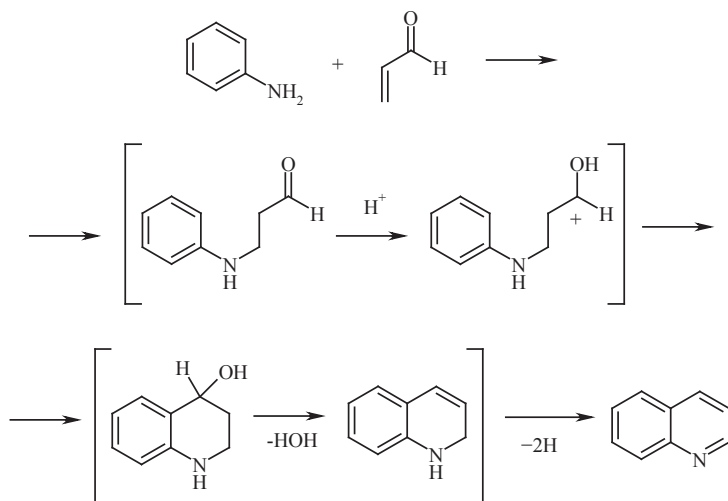


Методы получения хинолина

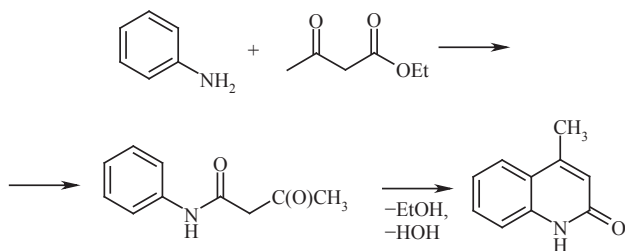
Основным способом синтеза хинолинов является аннелирование пиридинового ядра к бензольному.

Синтез Скраупа — один из наиболее известных методов синтеза хинолина. В качестве исходных веществ употребляются анилин и акролеин. При добавлении к реакционной смеси сульфата железа в концентрированной серной кислоте сначала происходит дегидратация глицерина в акролеин, который затем присоединяется к молекуле анилина. Образующийся в кислой среде карбокатион вступает в реакцию электрофильного замещения, и после дегидратации интермедиата получается дигидрохинолин. Последняя

стадия заключается в дегидрировании дигидрохинолина в хинолин при помощи нитробензола как дегидрирующего агента.

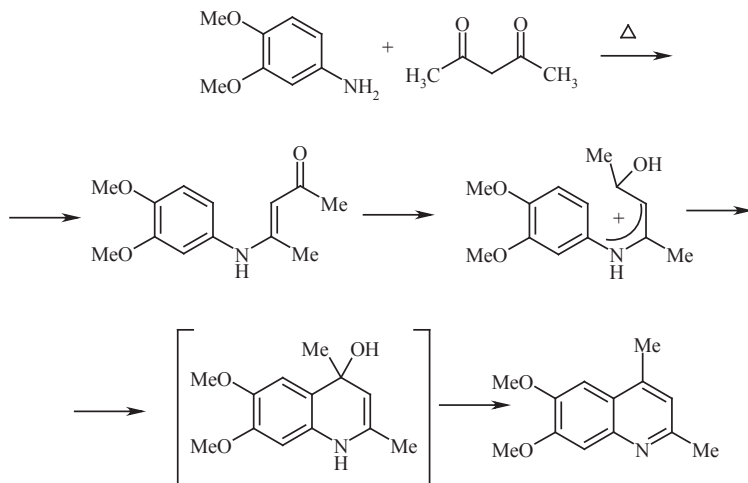


Синтез Кнорра включает конденсацию анилина с ацетоуксусным эфиром в сильноокислой среде при $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$. Реакция осуществляется в результате нуклеофильной атаки по сложноэфирной группе эфира β -кетокислоты.



Синтез Комба представляет собой конденсацию ариламинов с 1,3-дикарбонильными соединениями. На первом этапе конструирования пиридинового цикла молекулы хинолина происходит образование основания Шиффа, дальнейшая электрофильная

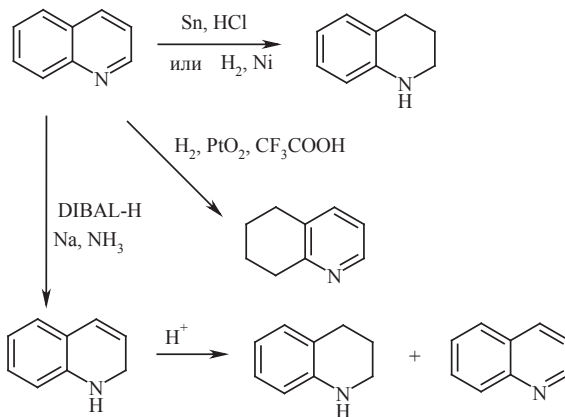
циклизация которого идет, вероятно, через дипротонированный интермедиат. Дегидратация промежуточной 4-гидрокси-1,4-дигидроструктуры приводит к ароматизации.



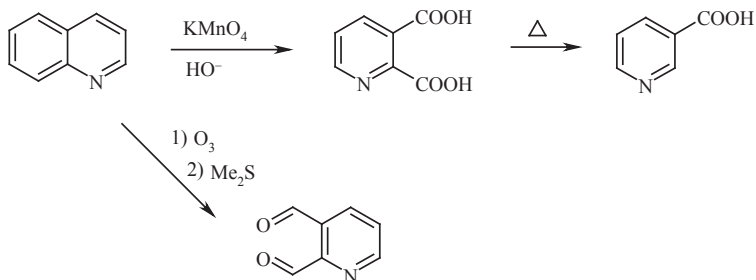
Химические свойства хинолина

Хинолин имеет сопоставимую с пиридином основность, аналогично пиридину образует N-оксиды и четвертичные соли.

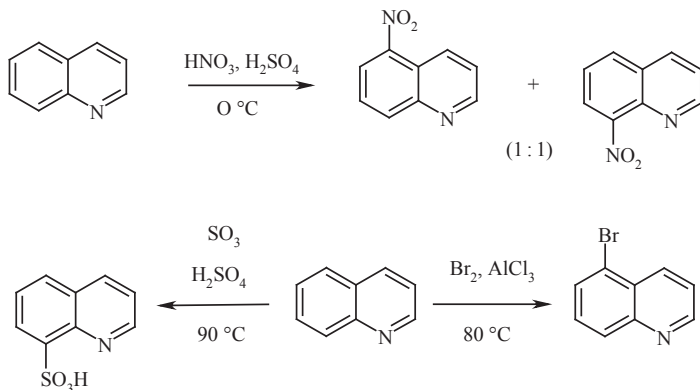
Восстановление хинолинов алюмогидридом лития приводит к нестойким 1,2-дигидроструктурам, которые легко диспропорционируются. При использовании в качестве восстановителя олова в соляной кислоте или при каталитическом гидрировании образуются устойчивые 1,2,3,4-тетрагидрохинолины. При обработке хинолина водородом в присутствии PtO₂ в трифторуксусной кислоте восстанавливается бензольное кольцо, а пиридиновое кольцо остается неизменным.



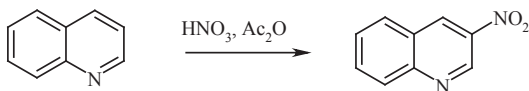
Окисление хинолинов перманганатом калия в щелочной среде приводит к разрушению бензольного кольца и образованию пиридинкарбоновых кислот. Образующаяся при окислении хинолина дикарбоновая кислота декарбоксилируется с образованием пиридиновой кислоты.



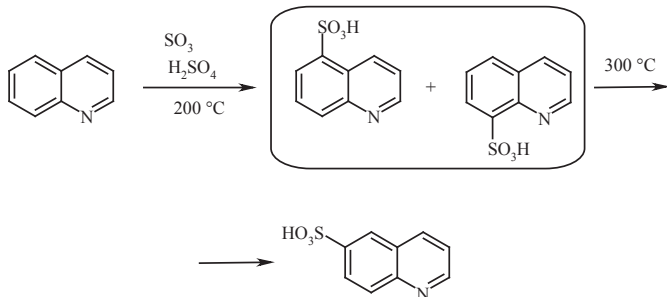
Электрофильное замещение в хинолине в большинстве случаев протекает по положениям 5 и 8 бензольного кольца.



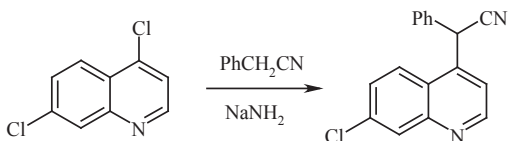
Существуют исключения, когда электрофильные заместители вступают в пиридиновое кольцо хинолина, однако эти реакции идут с очень низкими выходами.



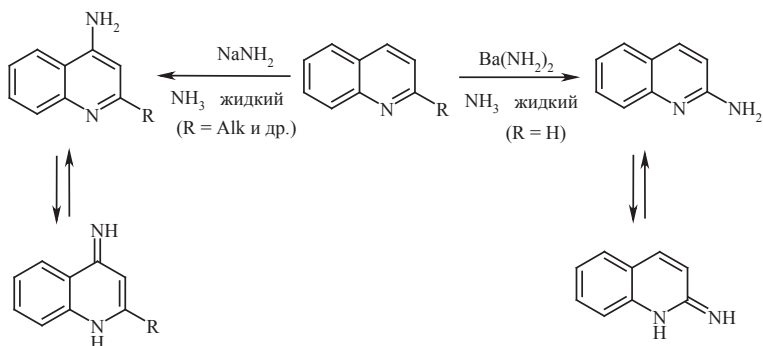
Подобно сульфированию нафталина, при котором α -нафталин-сульфокислота — продукт кинетического контроля, а β -нафталин-сульфокислота — термодинамически контролируемый продукт, процесс сульфирования хинолина представляет собой реакцию кинетического и термодинамического контроля:



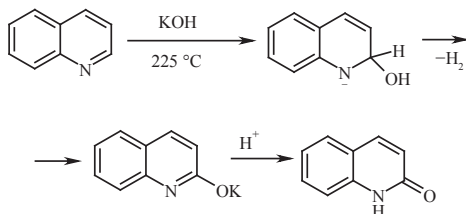
Нуклеофильное замещение галогена в положениях 2 и 4 протекает легко.



Аминирование 2-незамещенных хинолинов протекает аналогично реакции Чичибабина в пиридиновом ряду. Аминирование 2-замещенных хинолинов идет по положению 4 существенно легче, чем в пиридине. Для 2-амино- и 4-аминохинолинов характерны таутомерные превращения.



При гидроксילировании хинолина первоначально образуется продукт 1,2-присоединения.

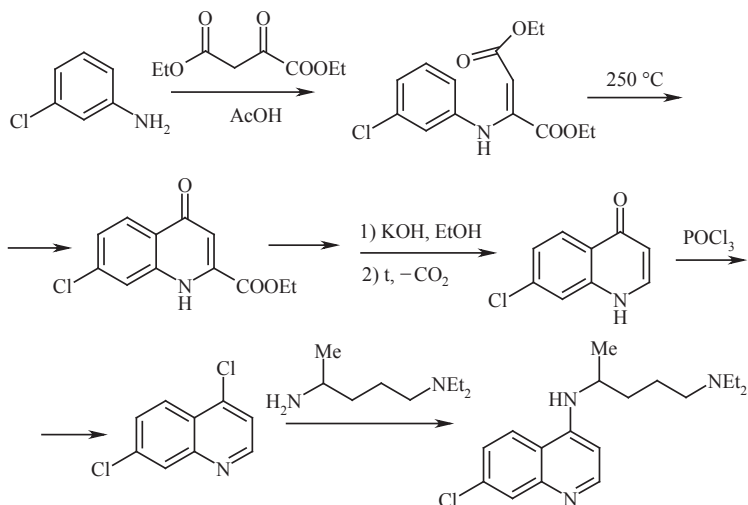


Биологически активные производные хинолина

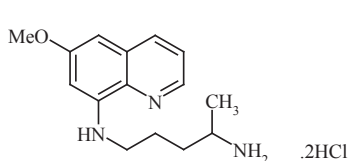
Хинолиновый фрагмент содержит известный алкалоид хинин, который будет рассмотрен в теме «Алкалоиды».

Хлорохин является одним из наиболее эффективных и широко применяемых противомалярийных препаратов. Препарат вызывает гибель бесполой эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Применяют для лечения острых проявлений всех видов малярии и химиопрофилактики. Препарат также обладает антиаритмической активностью. Полагают, что в основе терапевтического действия хлорохина при ревматоидном артрите лежит иммуносупрессивное действие, преимущественное влияние на метаболизм иммунокомпетентных клеток, а также на метаболизм соединительной ткани.

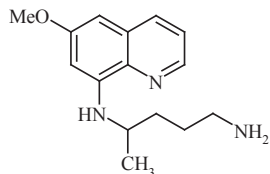
Хлорохин синтезируют из 3-хлоранилина по следующей схеме:



Хиноцид действует на паразитроцитарные формы малярийного паразита, которые обуславливают отдаленные рецидивы. Применяют для предупреждения не только отдаленных рецидивов трех- и четырехдневной малярии, но и проявлений этих форм малярии после прекращения личной химиопрофилактики при имевшем место высоком риске заражения. Еще одним противомаларийным препаратом является примахин.

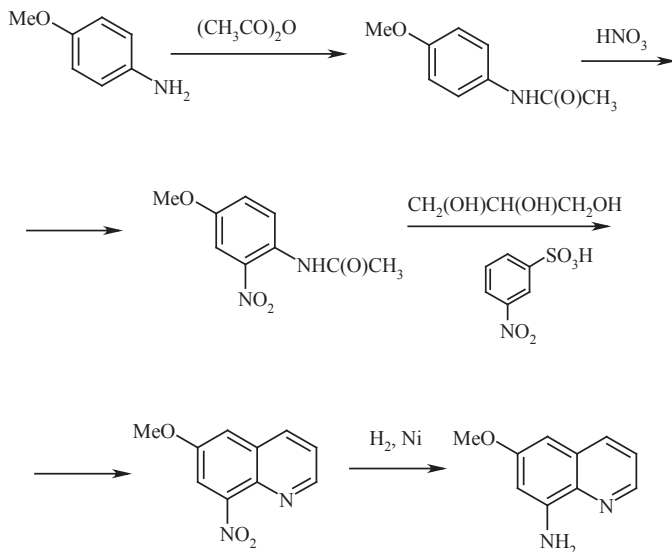


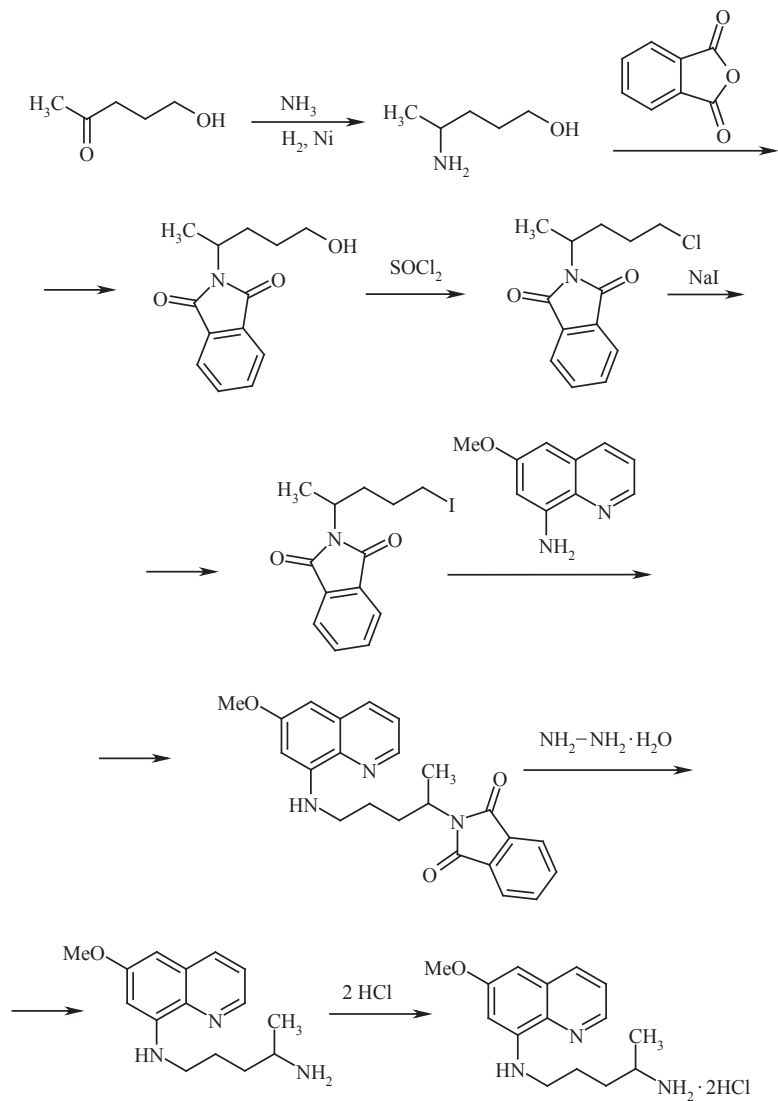
хиноцид



примахин (в виде дифосфата)

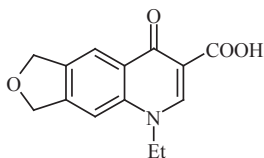
Сотрудниками ВНИХФИ была разработана следующая схема синтеза хиноцида:





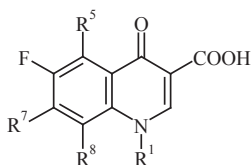
В последние три десятилетия антибактериальные препараты фторхинолонового ряда прочно вошли в медицинскую практику.

Первым представителем препаратов этого ряда была *оксолиниевая кислота*, обладающая широким спектром действия, в особенности против грамотрицательных бактерий.



оксолиниевая
кислота

Современным классом антибактериальных препаратов являются фторхинолоны — фторсодержащие производные 4-хинолон-3-карбоновой кислоты.



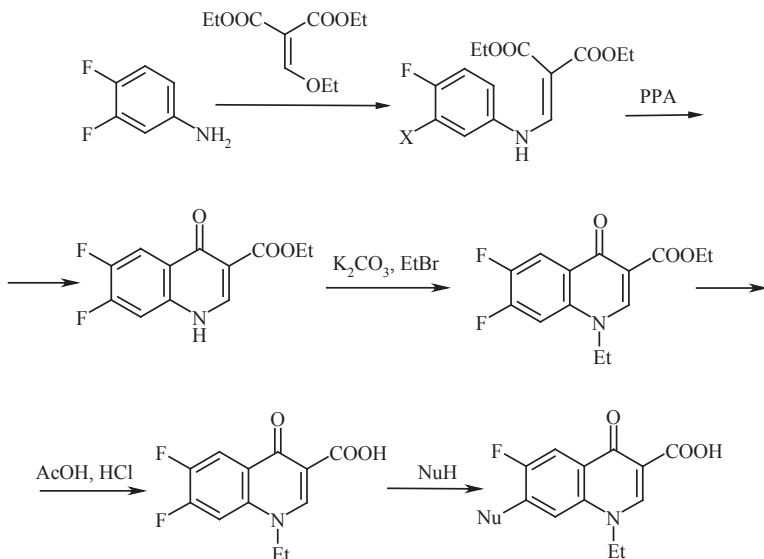
фторхинолоны

Более ранние фторхинолоны (норфлоксацин, пефлоксацин, эноксацин, флероксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) имели не столь широкий спектр действия, как фторхинолоны третьего поколения (левофлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, темафлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин). Первые фторхинолоны ингибировали топоизомеразу II (ДНК-гиразу), что приводило к блокированию синтеза РНК на матрице ДНК и к гибели клеток, причем специфическое действие фторхинолонов на бактерии заключается в том, что они ингибируют ДНК-гиразу бактерий, но не связываются с ДНК-топоизомеразой клеток хозяина. В настоящее время в зависимости от блокируемого фермента бактерий различают фторхинолоны, ингибирующие топоизомеразу IV, ДНК-гиразу либо оба этих фермента.

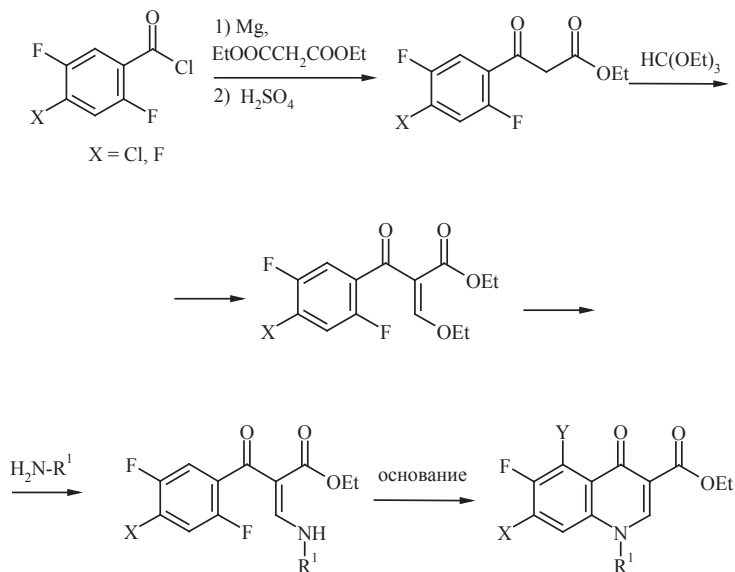
Фторхинолоны действуют избирательно, подавляя в бактерицидных концентрациях активность бактериальной ДНК-гиразы, они не влияют на связанные с ДНК процессы клеток млекопитающих.

Большинство фторхинолонов, вошедших в медицинскую практику, имеют в своей основе бициклическую систему 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Для лечения ряда заболеваний перспективны полициклические фторхинолоны, к которым, например, относится левофлоксацин.

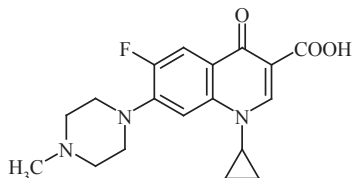
Существуют два принципиальных подхода к синтезу бициклических хинолин-4-он-3-карбоновых кислот. Первый подход основан на использовании фторированных анилинов) в качестве исходных соединений и состоит в конденсации с этоксиметиленмалонатом с образованием енаминов. Внутримолекулярная циклизация енаминов под действием полифосфорной кислоты (PPA) (реакция Гоулда — Джекобса) приводит к образованию соответствующих фторхинолонов. Алкилирование фторхинолонов обычно проводят алкилбромидом в присутствии K_2CO_3 в этилацетате, содержащем триэтиламин.



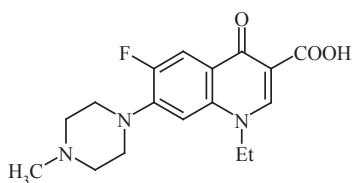
Второй подход предполагает использование фторсодержащих бензоильных производных в качестве строительных блоков, ключевыми интермедиатами в данном случае являются бензоилакрилаты. Циклизацию енаминонов осуществляют нагреванием в ДМФА в присутствии карбоната калия, в этилацетате в присутствии гидрида натрия или при других основных условиях.



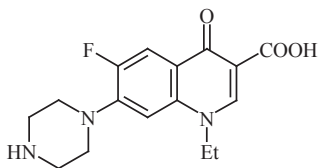
Ниже приведены структуры важнейших бициклических фторхинолонов.



ципрофлоксацин

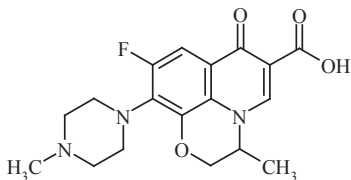


пепфлоксацин

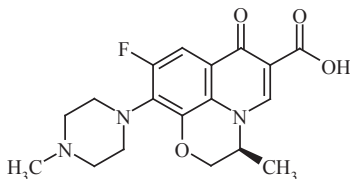


норфлоксацин

Офлоксацин (таривид) влияет преимущественно на грамотрицательные бактерии. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидам. Применяют офлоксацин при инфекциях дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, мягких тканей, остеомиелите, инфекционных заболеваниях органов брюшной полости, почек, мочевыводящих путей, простатите, инфекционных гинекологических заболеваниях, гонорее. Имеются данные об активности офлоксацина в отношении микобактерий туберкулеза и целесообразности его применения в комплексной терапии туберкулеза.



офлоксацин



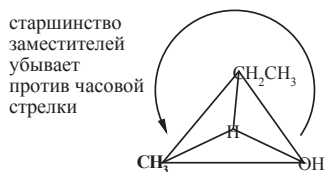
левофлоксацин

Важно отметить, что офлоксацин представляет собой смесь двух энантиомеров. Активность левофлоксацина (S(-)-офлоксацина) в 2 раза выше, чем рацемата, и в 128 раз больше, чем R-изомера.

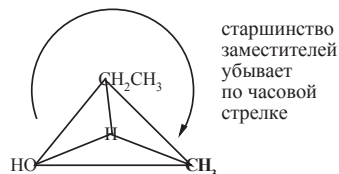
Один из подходов к синтезу левофлоксацина основан на применении оптически активного S(-)-2-аминопропанола.

Вспомним *R,S-номенклатуру*, изученную в теме «Спирты» курса «Органическая химия». Для отнесения изомера к R- или S-ряду четырем группам, присоединенным к асимметрическому

атому углерода, приписывается различное старшинство. Например, у бутанола-2 кислород является старшим заместителем, водород — младшим. Номенклатура основана на рассмотрении пространственной модели молекулы с учетом старшинства заместителей у центра хиральности. Модель молекулы располагают так, чтобы самый младший заместитель (обычно атом водорода) был наиболее удален от наблюдателя. Если старшинство трех других заместителей, лежащих в повернутом к наблюдателю основании тетраэдра, убывает по часовой стрелке, то такая конфигурация обозначается R, против часовой стрелки — S.

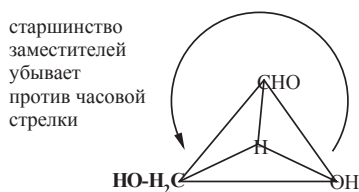


(S)-бутанол -2

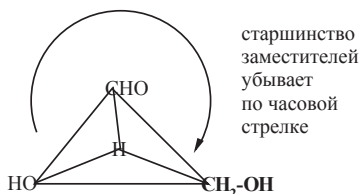


(R)-бутанол -2

При изучении углеводов в курсе «Биохимия» студенты познакомятся со стереоизомерией глицеринового альдегида.



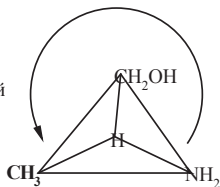
S-глицериновый альдегид



R-глицериновый альдегид

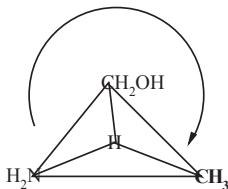
Следовательно, стереоизомеры 2-аминопропанола имеют следующее пространственное строение:

старшинство
заместителей
убывает
против часовой
стрелки



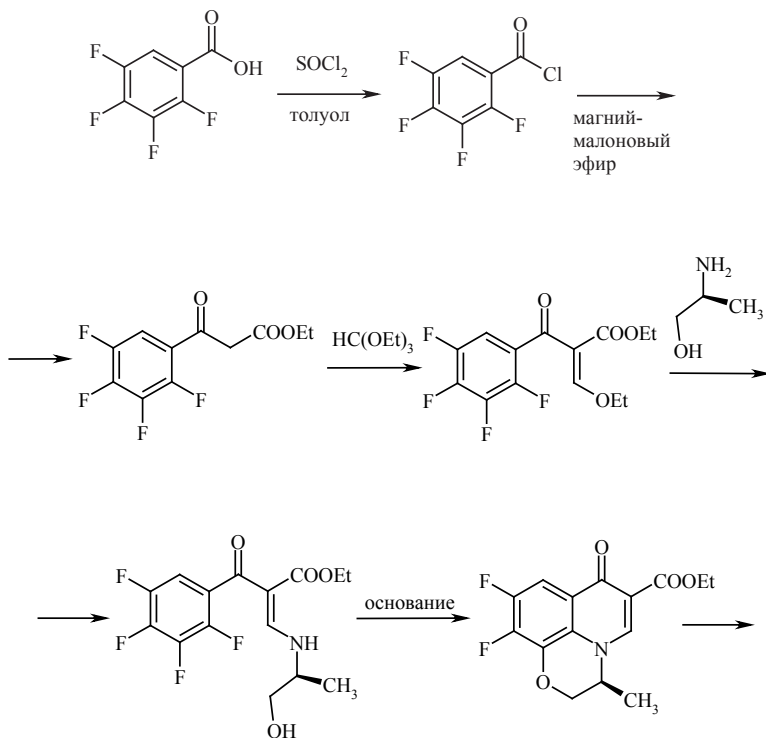
(S)-2-аминопропанол

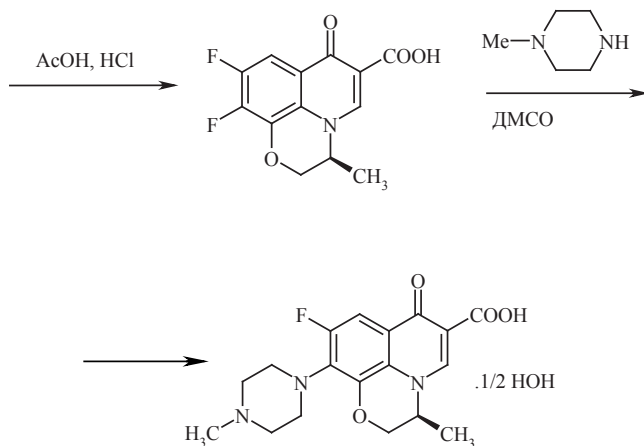
старшинство
заместителей
убывает
по часовой
стрелке



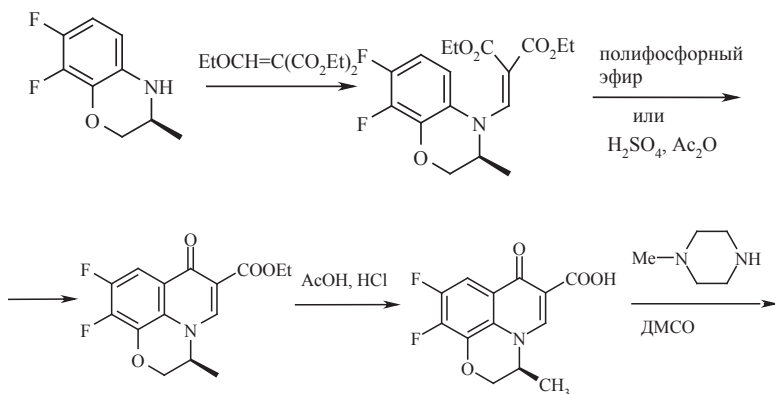
(R)-2-аминопропанол

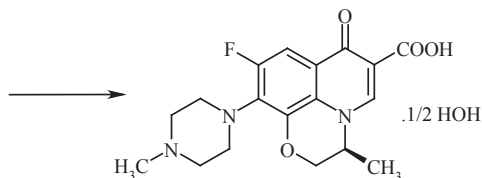
Схема синтеза левофлоксацина с использованием S-(-)-2-аминопропанола представлена ниже:





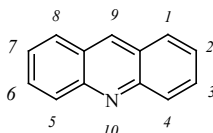
В Институте органического синтеза УрО РАН разработана технология получения левофлоксацина, основанная на кинетическом разделении рацематов 2-метилбензоксазина. Для разделения рацемата 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-[1,4]бензоксазина был использован напроксен, на основе полученного этим методом оптически активного (S)-изомера 2-метилбензоксазина проводился синтез левофлоксацина.





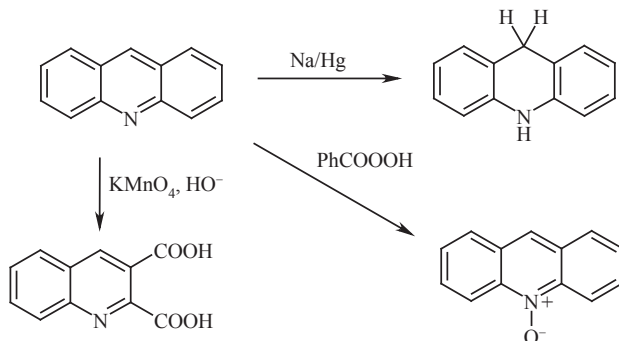
Акридин — дибензпроизводное пиридина. Синтез акрихина

В небольшом количестве акридин содержится в каменно-угольной смоле.

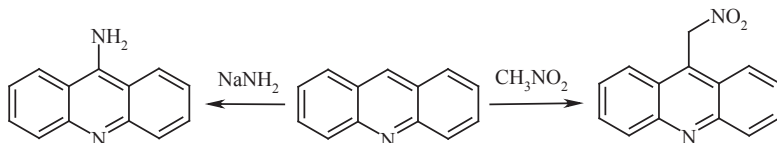


Акридин — слабое основание (pK_a 5,6 при 20 °С в воде). Он обладает ароматическими свойствами, однако обратимо димеризуется на свету, легко восстанавливается в акридан (9,10-дигидроакридин) амальгамой Na, Zn в HCl и на никеле Ренея. Под действием $KMnO_4$ в щелочной среде и при озоноллизе в спирте акридин окисляется в 2,3-хинолиндикарбоновую кислоту, надбензойной кислотой — в N-оксид, способный, подобно N-оксиду пиридина, к реакциям замещения.

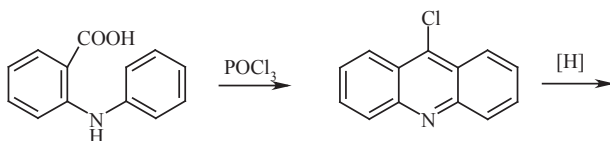
При нагревании с серой в запаянной трубке при 190 °С образуется 9-тиоакридон, при взаимодействии с сильными минеральными кислотами — хорошо кристаллизующиеся соли акридиния (аналогичные пиридиниевым и хинолиниевым), легко подвергающиеся нуклеофильной атаке в положение 9. В реакции электрофильного замещения акридин вступает с трудом и неоднозначно, поэтому замещенные производные обычно получают из акридона. При нитровании акридина образуется смесь изомерных нитроакридинов с преимущественным содержанием 2-нитроакридина. В реакции с Br_2 в CCl_4 образуется N-бромакридиний-бромид, в CH_3COOH — 2-бром- и 2,7-дибромакридин.

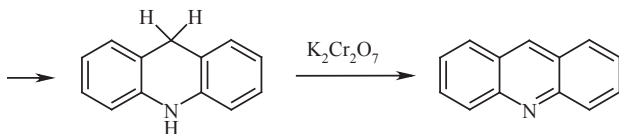


Акридин вступает в реакцию Чичибабина с NaNH_2 , образуя 9-аминоакридин. Некоторые реагенты (например, KCN , фениллитий) акридин присоединяет, подобно антрацену, в положения 9 и 10, но не вступает в реакцию диенового синтеза. При взаимодействии с метилфенилсульфоном в гексаметаполе $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$ акридин образует 9-метилакридин; с соединениями, содержащими реакционноспособную метиленовую группу, в присутствии щелочных агентов — производные с заместителем в положении 9.



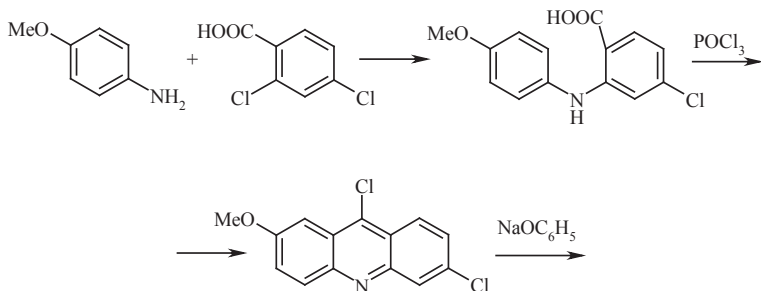
Акридин получают из 2-анилинобензойной кислоты взаимодействием с H_2SO_4 с последующим восстановлением и окислением образовавшегося акридона либо по реакции, изображенной на схеме:

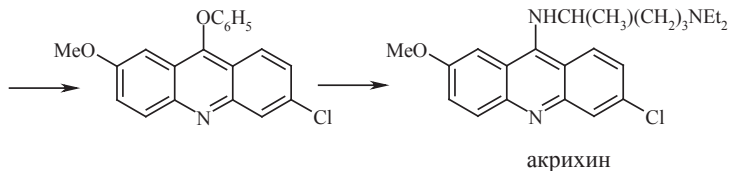




Акрихин по характеру противомаларийного действия близок к хингамину (хлорохину). В связи с тем что акрихин менее активен и, кроме того, вызывает окрашивание кожи и слизистых оболочек, в настоящее время его практически не применяют как противомаларийное средство. Акрихин используют также как противоглистное средство и для лечения красной волчанки, кожного лейшманиоза, псориаза, лямблиоза.

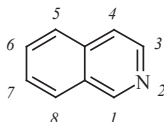
Рассмотрим синтез акрихина. Конденсацией 2,4-дихлорбензойной кислоты с *n*-аниридином получают хлордифениламинокарбоновую кислоту, которую превращают в замещенный 9-хлоракридин кипячением в хлорокиси фосфора. При взаимодействии 9-галогенакридина с фенолятом натрия образуется 9-феноксиакридин. Его реакция с 2-аминопентил-5-диэтиламиноом дает основание акрихина. Следует отметить, что в реакцию нуклеофильного замещения мог бы вступить и сам 9-хлоракридин, но при этом образуется некоторое количество продукта дизамещения, освободиться от которого довольно трудно. Поэтому предпочитают реакцию с менее активным феноловым эфиром. Кроме того, 9-хлоракридин является лакриматором и его очистка связана с определенными трудностями.





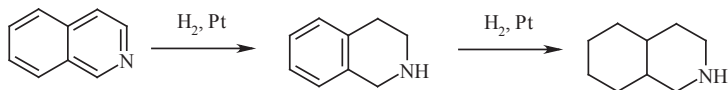
Изохинолин: методы построения, химические свойства, биологически активные производные

Изохинолин выделяют из продуктов дистилляции каменноугольной смолы.



Изохинолин (рКа 5.14) – более сильное основание, чем хинолин (рКа 4.9). При протонировании атома азота изохинолин легко образует соли изохинолиния; с алкил-, ацил-, арилгалогенидами и диметилсульфатом образует соответствующие четвертичные соли.

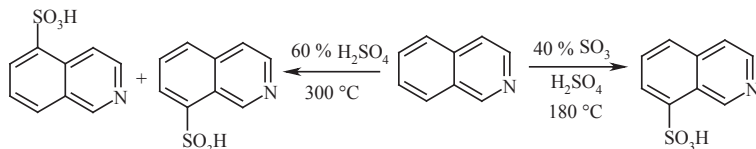
При гидрировании над Pt изохинолин превращается в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, при полном гидрировании — в *цис*-декагидроизохинолин.



Окисление в жидкой или газовой фазе, например смесью O_3 и O_2 , приводит к пиридин-3,4-дикарбоновой и фталевой кислотам, окисление надкислотами — к изохинолин-N-оксиду.

Атака электрофильных агентов направляется преимущественно в положение 5. Бромирование протекает обычно в присутствии $AlCl_3$, нитрование — под действием смеси HNO_3 и H_2SO_4 . При

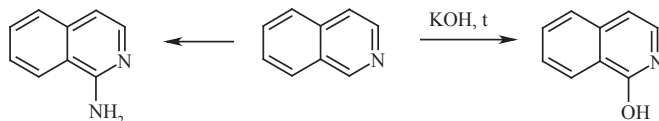
сульфировании олеумом, содержащим 40 % SO_3 , при $t = 180^\circ\text{C}$ основной продукт — изохинолин-8-сульфоокислота; сульфирование 60 %-й H_2SO_4 при 300°C приводит к смеси изохинолин-5- и изохинолин-8-сульфоокислот.



Таким образом, характерная для нафталина α -региоселективность реакций электрофильного замещения наблюдается и в изохинолине — замещение происходит по положениям 5 и 8.

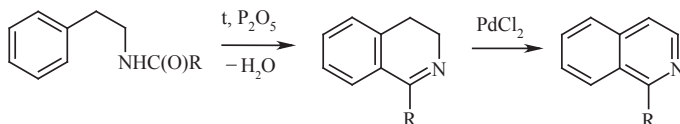
Высокотемпературное бромирование, протекающее, по-видимому, по радикальному механизму, идет с образованием 1-бром-изохинолина.

Нуклеофильное замещение протекает главным образом в положение 1: с KOH при 220°C образуется 1-гидроксиизохинолин, с NaNH_2 — 1-аминоизохинолин.

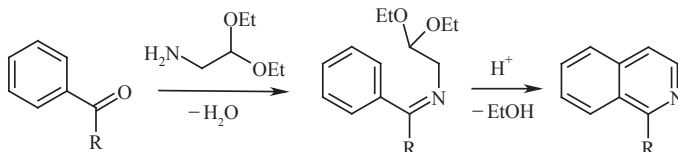


Синтез изохинолина и его производных осуществляется следующими методами:

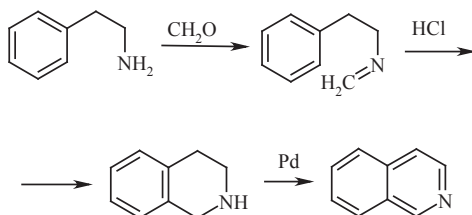
- 1) по реакции Бишлера — Напиральского. Амид, полученный по реакции 2-арилэтиламина с хлорангидридом или ангидридом карбоновой кислоты, циклизуется с потерей молекулы воды с образованием 3,4-дигидроизохинолина, который легко дегидрируется при действии палладиевого катализатора, серы или дифенилдисульфида:



2) конденсацией ацетофенона с α -аминоацеталем (метод Померанца — Фрича):



3) нагреванием 2-арилэтиламина с избытком альдегида в присутствии сильных кислот; образующееся основание Шиффа циклизуется в тетрагидроизохинолин (метод Пикте — Шпенглера):



Изохинолин — исходный продукт при синтезе красителей и лекарственных средств. Ядро изохинолина входит в состав изохинолиновых алкалоидов (например, папаверин), эти соединения будут рассмотрены в разделе «Алкалоиды».

1.6. Азолы

К пятичленным гетероциклам с двумя атомами азота в кольце относятся пиразол и имидазол.



пиразол



имидазол

К пятичленным гетероциклам с двумя разными гетероатомами относятся оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, селеназол.



оксазол



изоксазол



тиазол



изотиазол



селеназол

К пятичленным гетероциклам с тремя и четырьмя гетероатомами относятся 1,2,3-триазол (*виц*-триазол), 1,2,4-триазол (*симм*-триазол), 1,2,3-оксадиазол (сиднон), 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол (фуразан), 1,3,4-оксадиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, селендиазолы, тетразол.



1,2,3-триазол



1,2,4-триазол



1,2,3-оксадиазол



1,2,4-оксадиазол



1,2,5-оксадиазол



1,3,4-оксадиазол



1,2,3-тиадиазол



1,2,4-тиадиазол



1,2,5-тиадиазол



1,3,4-тиадиазол



1,2,5-селендиазол



1,3,4-селендиазол



тетразол

Строение азолов

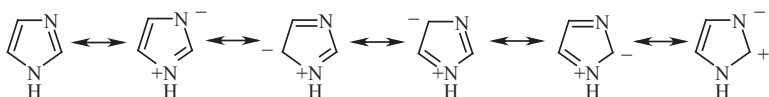
Введение второго гетероатома в пятичленный цикл с сопряженными двойными связями еще больше нарушает симметричное распределение электронной плотности в кольце, чем это наблюдалось в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом. Такой вывод можно сделать, например, из сравнения величин дипольных моментов пиррола (1.80 D) и имидазола (3.84 D).

Неравномерное распределение электронных зарядов, конкуренция мезомерного и индуктивного эффектов во многом определяют реакционную способность каждого атома гетероцикла, что позволяет выделить два аспекта реакционной способности азолов:

- в молекулах с двумя и большим числом гетероатомов в их свойствах проявляются индивидуальные особенности каждого атома, входящего в эти гетероциклы. Например, в имидазоле, где у атома C(2) в силу индуктивного эффекта соседних атомов азота ослаблена связь с атомом водорода, допускается возможность нуклеофильного замещения, в то время как атом C(5) испытывает иное влияние соседних атомов и в химическом поведении отличается от атома C(2);
- структура молекулы в целом оказывает влияние на свойства и реакционную способность каждого атома в азолах. Например, в молекуле имидазола связь C=C не проявляет свойств олефиновой связи в алкенах, а ведет себя подобно C=C связи в бензоле, т. е. здесь проявляется ароматический характер имидазола как π -электронной сопряженной системы.

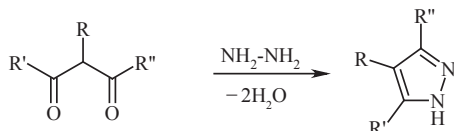
Таким образом, химическое поведение азолов складывается из реакционной способности каждого атома с учетом его природы, места в молекуле и реакционной способности всей молекулы в целом с учетом общей структуры молекулы. Для пятичленных гетероциклов с двумя и большим числом гетероатомов характерны усложнение таутомерных превращений, повышенная склонность к комплексообразованию, способность не только к электрофильному, но и к нуклеофильному замещению, легкость образования межмолекулярных водородных связей.

1,2- и 1,3-Азолы — пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами — представляют собой сочетание гетероциклических соединений двух типов. В молекулах всех азолов присутствует один гетероатом, аналогичный гетероатому пятичленных гетероциклических соединений (пиррол, тиофен, фуран), — «пиррольный атом азота» и один гетероатом иминного типа — «пиридиновый атом азота». Лучшей иллюстрацией такого сочетания служит имидазол, содержащий два атома азота разных типов. Для имидазола наиболее предпочтительна вторая каноническая структура:

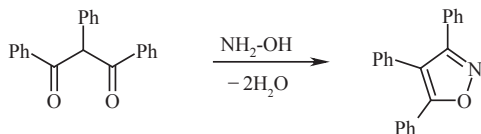


Синтез 1,2-азолов

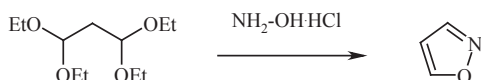
Пиразолы получают взаимодействием 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами:



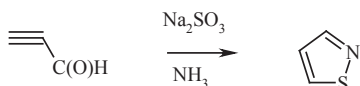
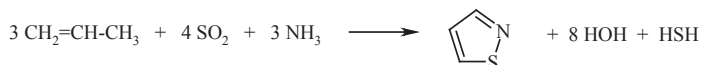
При взаимодействии 1,3-дикетонов и гидроксилamina образуются изоксазолы:



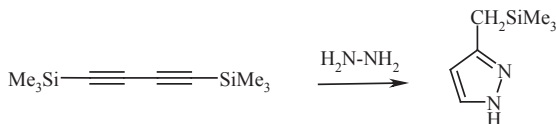
В синтезе изоксазола применяют ацетали диальдегидов:



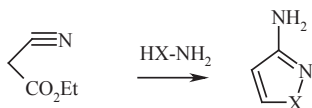
Изотиазол можно получить действием на олефин двуокиси серы и аммиака в присутствии катализатора — активированного алюминия при температуре около 200 °С, а также на основе пропаргилового альдегида, Na_2SO_3 и жидкого аммиака.



Изоксазолы и пиразолы можно получить из 1,3-диинов.

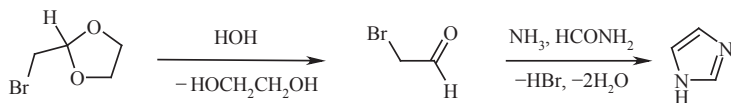


Нитрилы β-кетокислот дают 5-аминопроизводные:

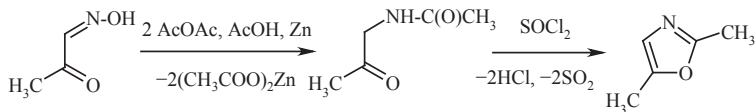


Синтез 1,3-азолов

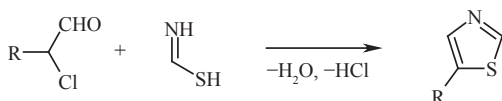
Имидазол синтезируют из этиленацетата бромуксусного альдегида, аммиака и формамида:



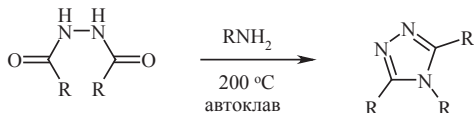
Оксазол образуется в результате циклоконденсации кетоксима и уксусного ангидрида:



Тиазолы могут быть синтезированы из α -галогенкарбонильных соединений и тиамида (метод Ганча):



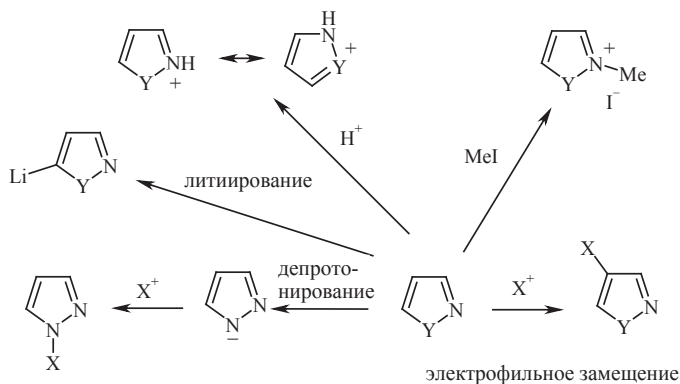
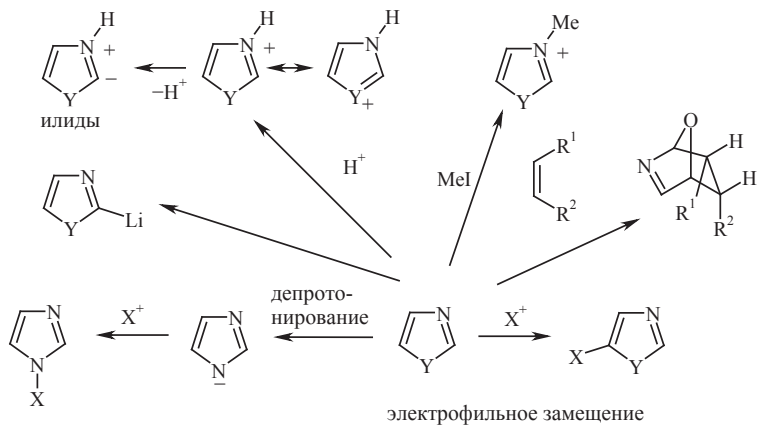
Простым методом получения 1,2,4-триазолов является конденсация диацетилгидразинов с аммиаком или аминами:



Химические свойства азолов

Реакционная способность 1,2- и 1,3-азолов представляет собой комбинацию типов реакционной способности пиридинов с одной стороны и пирролов — с другой, с отличием в электроотрицательности гетероатомов, присущей таковым в пятичленных циклах.

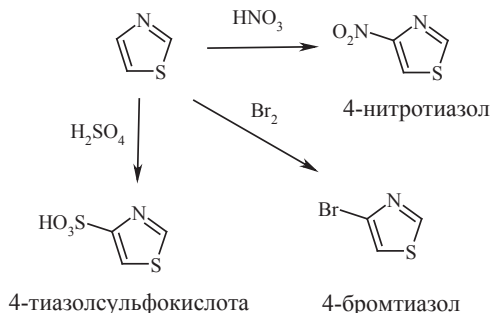
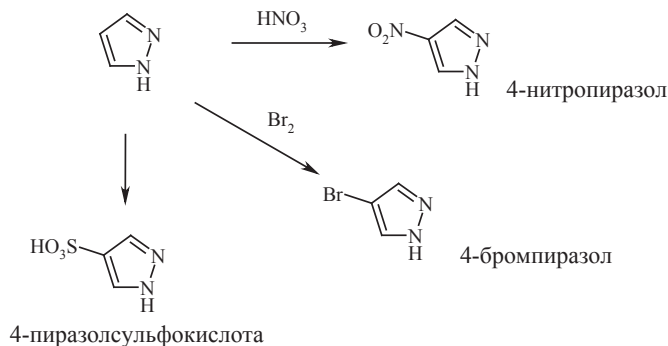
В 1,2-азолах два гетероатома соседствуют и оказывают существенное индуктивное влияние друг на друга, что в значительной степени изменяет их свойства. 1,2-Азолы обладают меньшей нуклеофильностью и основностью иминного атома азота по сравнению с 1,3-изомерами. Способность таких соединений вступать в реакции электрофильного присоединения еще раз иллюстрирует тот факт, что неподеленная электронная пара иминного атома азота не включена в ароматический секстет электронов.

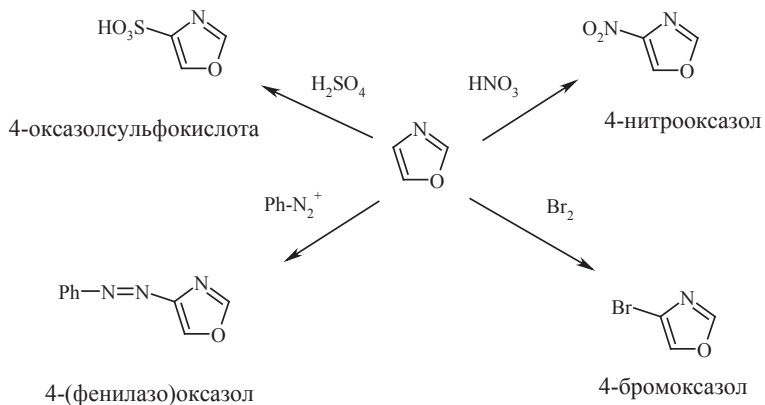
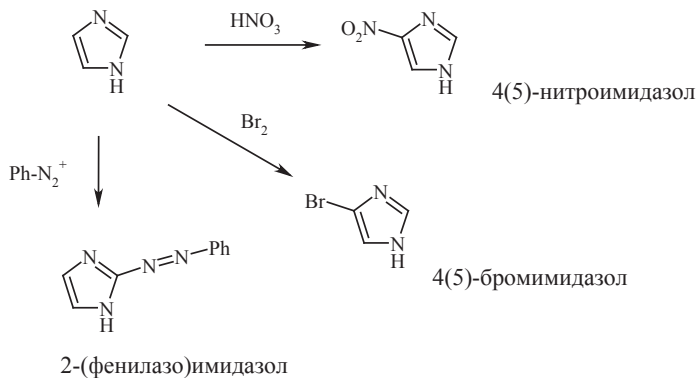


Азолы по легкости, с которой они вступают в реакции электрофильного замещения, занимают промежуточное положение между пиридинами, с одной стороны, и пирролами, тиофенами и фуранами — с другой. Наличие электроноакцепторной иминной группы оказывает такое же влияние на пятичленные ароматические гетероциклы, как и в шестичленных ароматических

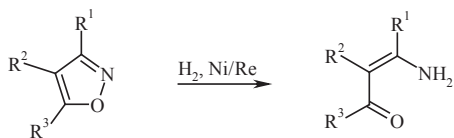
структурах. Если электрофильное замещение проходит противоположно тому, как оно проходит в пятичленных гетероциклах, то нуклеофильное замещение атома галогена идет аналогично тому, как оно проходит в пиридиновом ряду. Нуклеофильное замещение происходит быстрее всего по положению 2 в 1,3-азолах и по положению 3 в 1,2-азолах.

Некоторые примеры реакций азолов. Реакции электрофильного замещения в пиразолах, имидазолах, оксазолах и тиазолах протекают в положение 4.

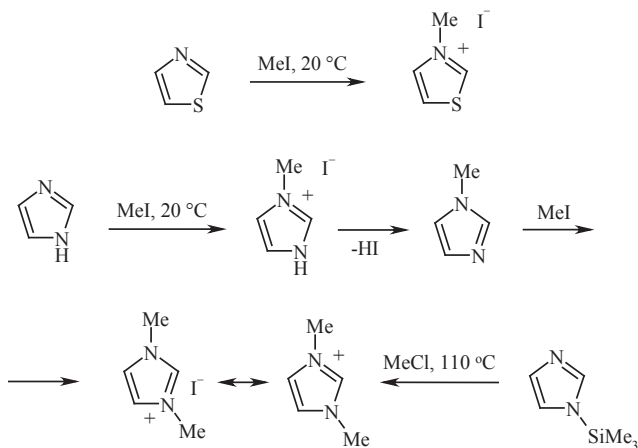




Для изоксазолов, в отличие от пиразолов, характерно легкое расщепление цикла по связи N-O. Так, каталитическое гидрирование над никелевым катализатором приводит к образованию енаминокетонов.

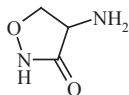


1,3-Азолы легко кватернизируются по иминному атому азота при действии алкилгалогенидов. Скорости этих реакций соотносятся следующим образом: 1-метилимидазол: тиазол: оксазол — 900 : 15 : 1. Гладкое образование дважды алкилированных производных возможно при реакции 1-триметил-силилимидазола с алкилгалогенидом.



Биологически активные вещества — производные азолов

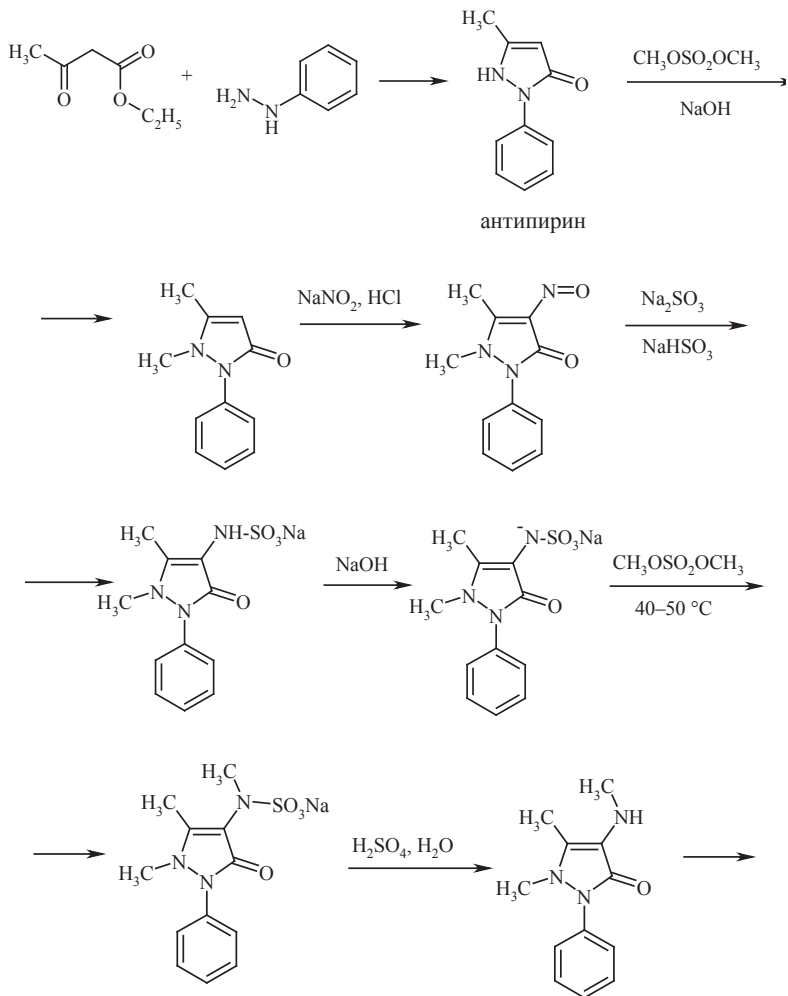
Циклосерин (D-4-амино-3-изоксазолидинон) — антибиотик, выделенный из культуральной жидкости актиномицетов различных видов (*Streptomyce sgaryphalus*, *S. lavendulae*, *S. nagasakiensis*, *S. orchidaceus* и др.). В промышленности циклосерин получают химическим синтезом из этилового эфира акриловой кислоты.

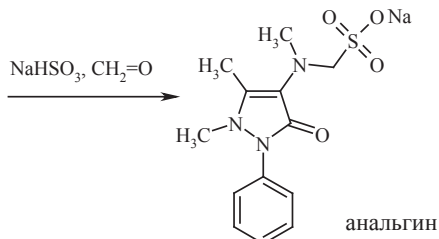


Циклосерин активен против микобактерий, некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Циклосерин применяют и как противотуберкулезное средство.

Витамин B_1 (тиамин) содержит в своей структуре тиазол, эта молекула будет рассмотрена в разделе 3.

Анальгин — анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее средство. Синтезирован в 1920 г. в ходе исследований по созданию легкорастворимой формы амидопирина.



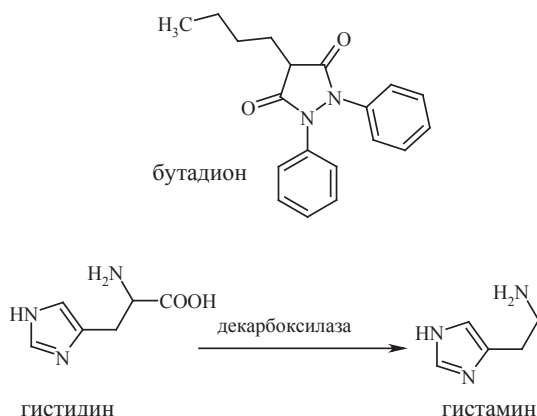


Конденсация ацетоуксусного эфира с фенилгидразином дает антипирин. В его молекуле содержится NH-группа, имеющая кислый характер. Метилированием антипирина в водной щелочи диметилсульфатом получают метилантипирин. Этот интермедиат подвергается нитрозированию, восстановление нитрозогруппы смесью сульфита и бисульфита натрия дает производное сульфаминовой кислоты. Наличие в молекуле сульфаниламидной группы позволяет провести монометилирование с помощью диметилсульфата. Однако прямое метилирование невозможно, так как электронная плотность на атоме азота низкая — необходима активация иминогруппы. Аналогично метилированию антипирина производное сульфаминовой кислоты антипирина растворяют в щелочи, на атоме азота сульфаниламидной группы возникает целочисленный отрицательный заряд, его нуклеофильность значительно повышается, и метилирование идет уже в мягких условиях. Для удаления защитной группы используют гидролиз в разбавленной серной кислоте. На последней стадии проводят N-сульфометилирование формалином и бисульфитом натрия.

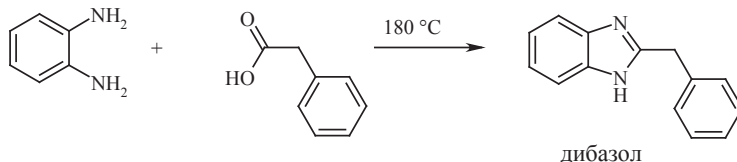
Б у т а д и о н (1,2-дифенил-4-*n*-бутил-3,5-пиразолидиндион) является ингибитором биосинтеза простагландинов, превосходя в этом отношении ацетилсалициловую кислоту. Применяют для лечения ревматизма в острой форме, острых, подострых и хронических ревматоидных полиартритов, инфекционных неспецифических полиартритов, болезни Бехтерева, подагры.

Г и с т и д и н — незаменимая аминокислота; гистидина гидрохлорид предложен для применения при лечении гепатитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеются

также данные о благоприятном влиянии препарата на липопротеиновый обмен у больных атеросклерозом. При декарбоксилировании гистидина в организме образуется гистамин — биогенный амин, ответственный за аллергические реакции.



Гипотензивный препарат дибазол относится к классу бензазолов. Дибазол получают циклоконденсацией о-фенилендиамина и фенилуксусной кислоты.



1.7. Диазины: пиридазин, пиримидин, пиазин

Диазины — пиридазин, пиримидин и пиазин — представляют собой гетероциклические соединения, содержащие два иминных атома азота, и, следовательно, все свойства, присущие пиридину, в еще большей степени проявляются у этих гетероциклических соединений.



пиридазин



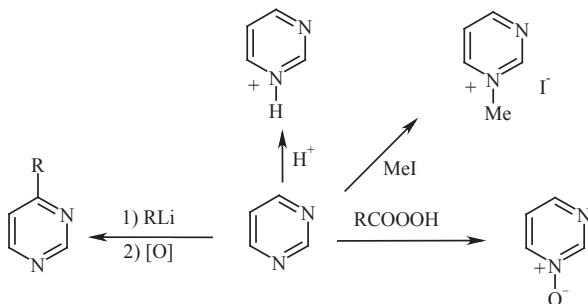
пиримидин



пиразин

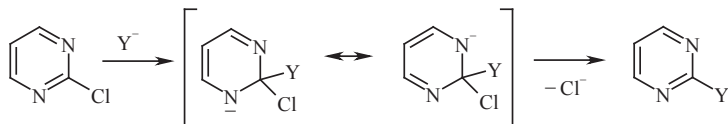
Два гетероатома оттягивают электронную плотность от атомов углерода, включенных в цикл, еще в большей степени, чем в пиридине. Вследствие этого незамещенные диазины еще менее склонны к реакциям электрофильного замещения, чем пиридин. Понижение электронной плотности на атомах углерода гетероциклов закономерно приводит к облегчению атаки диазинов нуклеофильными реагентами по сравнению с пиридином. Нуклеофильные реакции протекают по α -положению относительно атома азота. Диазины в меньшей степени, чем пиридин, проявляют свойства оснований, поскольку сказывается дестабилизирующее влияние второго атома азота на катион диазиния. Тем не менее диазины образуют соответствующие соли в реакциях с алкилгалогенидами, а при взаимодействии с надкислотами превращаются в соответствующие N-оксиды. Электрофильное присоединение идет только по атому азота, поскольку возникающий при этом положительный заряд значительно снижает нуклеофильные свойства второго атома азота.

Типичные реакции диазинов на примере пиримидина показаны ниже:



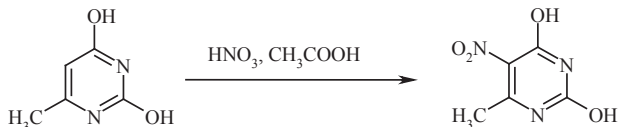
В реакции нуклеофильного замещения водорода для завершения процесса замещения необходимо окисление первоначально образующегося аддукта. Галогенпроизводные диазинов,

содержащие атомы галогена в α - или γ -положении относительно атома азота, чрезвычайно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения, поскольку интермедиаты таких процессов значительно стабилизированы. Все атомы углерода в диазинах, за исключением атома С(5) пиримидина, расположены в α - или γ -положениях относительно иминного атома азота. 2- и 4-Галогенопиримидины обладают наибольшей реакционной способностью, поскольку образующиеся в ходе процесса анионные интермедиаты мезомерно стабилизированы одновременно двумя атомами азота.



Реакция Чичибабина характерна для диазинов в гораздо меньшей степени, чем для пиридинов, по-видимому, вследствие меньшего ароматического характера диазинов. Хотя первоначальное присоединение осуществляется довольно легко, последующее элиминирование гидрид-иона, приводящее к ароматической структуре, затруднено. При использовании перманганата калия для окисления образующихся первоначально дигидроаддуктов 4-аминопиридазин, 4-аминопиримидин и 2-аминопиразин получают с высокими выходами.

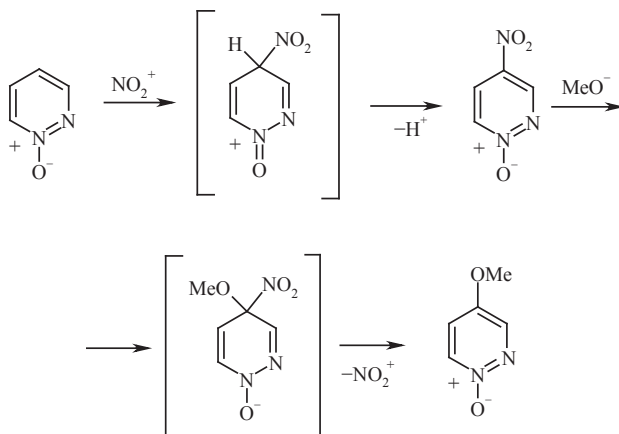
Положение 5 в пиримидиновом кольце является предпочтительным для электрофильной атаки.



N-Оксиды диазинов

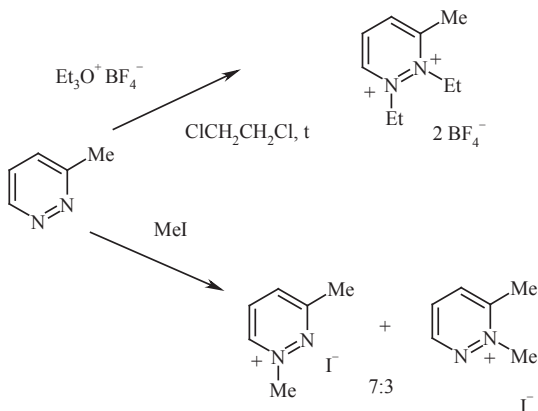
N-Оксиды диазинов, так же как и N-оксиды пиридинов, проявляют повышенную, по сравнению с самими диазинами, склонность к реакциям нуклеофильного и электрофильного замещения. Ниже приведена последовательность реакции электрофильного

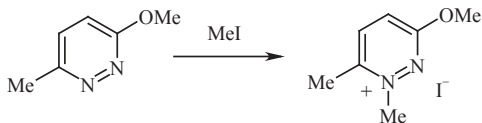
нитрования N-оксида пиридазина и нуклеофильного замещения нитрит-иона.



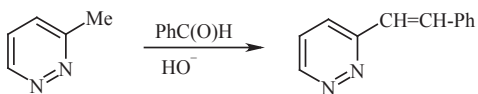
Пиридазин

С большим трудом пиридазин вступает в реакции с электрофильными агентами, с алкилгалогенидами образует соли по одному атому азота, с оксониевыми солями — по обоим.

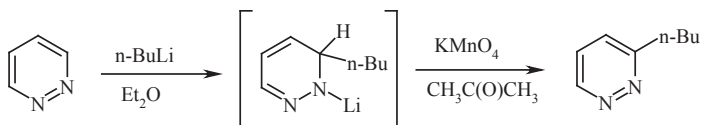




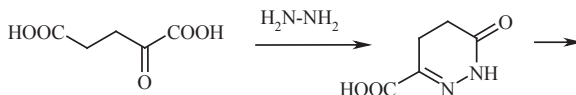
При взаимодействии с надкислотами пиридазин окисляется до моно- и ди-N-оксидов. При фотолизе пиридазина в газовой фазе происходит раскрытие цикла с образованием азота и винилацетилена, при восстановлении пиридазина натрием в спирте образуется тетраметилендиамин. При комнатной температуре пиридазин легко вступает в диеновый синтез с малеиновым ангидридом, давая аддукт состава 2 : 1, который при 300 °С изомеризуется в пиримидин. Для 3- и 4-метилпиридазинов характерна конденсация с бензальдегидом по метильной группе.

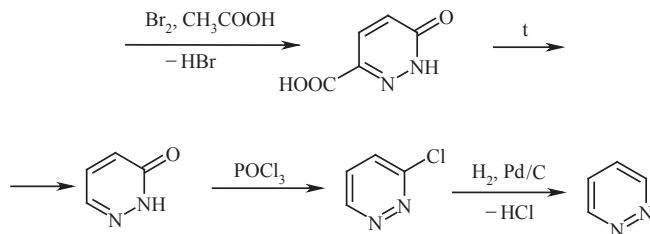


С литийорганическими соединениями пиридазины реагируют по положению 3, в то время как присоединение реактивов Гриньяра проходит по положению 4.



Пиридазин получают взаимодействием гидразина с диацеталем малеинового альдегида или α-кетоглutarовой кислотой с последующими превращениями:

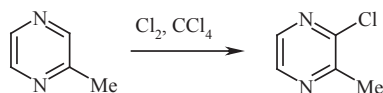




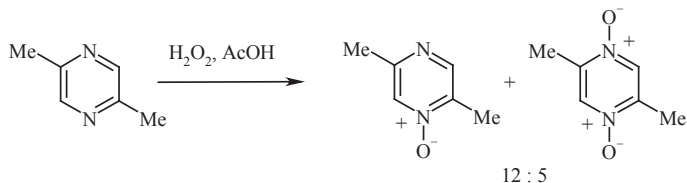
Пиразин

Молекула пиразина плоская, длины связей C—C и C—N близки к таковым в бензоле, длина связи C—N 0,134 нм. Пиразин — гетероароматическое соединение, вступает в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения.

Хлорирование 2-метилпиразина проходит в весьма мягких условиях, и это позволяет утверждать, что в данном случае реализуется механизм присоединения-элиминирования, а не механизм классического электрофильного замещения.



При аминировании под действием NaNH_2 в NH_3 пиразин превращается в 2-аминопиразин, при окислении — в N-моно- или диоксид.

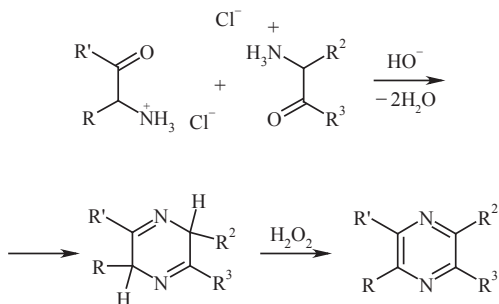


Оксиды легко вступают в реакции электрофильного замещения и используются для синтеза различных производных пиразина.

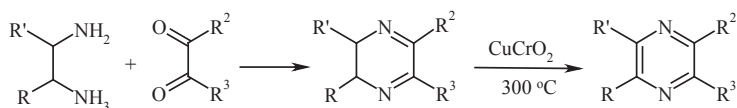
Так, действием POCl_3 на пиразин-1-оксид получают 2-хлорпиразин-1-оксид, который при взаимодействии с разбавленным раствором NaOH превращается в 2-гидроксипиразин-1-оксид. Далее N-оксидная группа может быть легко удалена восстановлением.

Основные методы синтеза пиразина и его производных:

1) конденсация двух молекул α -аминокетонов или α -аминоальдегидов (в промышленности пиразин синтезируют обычно этим способом); такая конденсация протекает также при восстановлении α -азидо- и α -нитрокетонов:

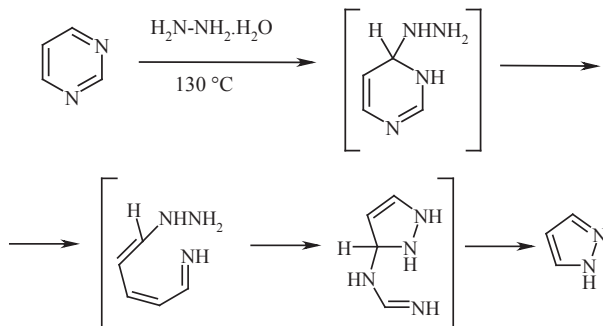


2) конденсация 1,2-диаминоалканов с α -дикетонами

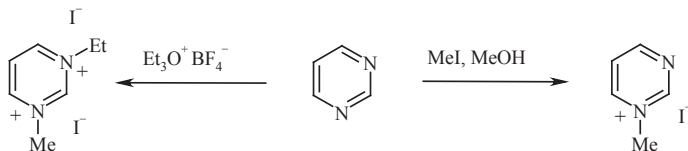


Пиримидин

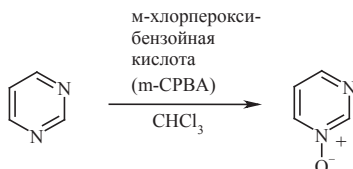
Пиримидин устойчив в холодных растворах щелочей, но медленно разлагается в кипящем 1N растворе NaOH . Нуклеофильная атака пиримидина происходит в электронодефицитные четные положения, электрофильная — по атомам N или атому C(5). Нуклеофильные реакции часто происходят с раскрытием цикла и сопровождаются последующей рециклизацией, например, при действии гидразина:



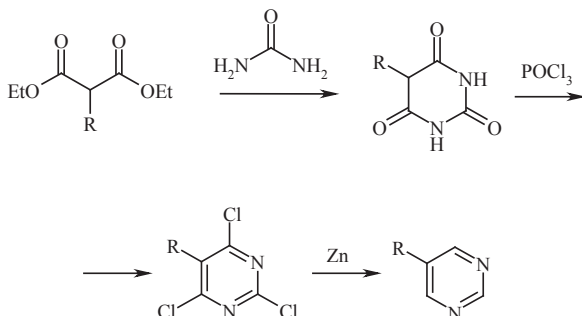
Пиримидин не вступает в реакции нитрования, сульфирования. В виде соли он бромруется в положение 5. При активации кольца одним или несколькими электронодонорными заместителями (амино-, гидроксигруппа и др.) в положение 5 пиримидина возможны реакции нитрования, нитрозирования, сульфирования, азосочетания, формилирования и др. Под действием алкилгалогенидов, борфторида триэтилоксония и других электрофильных агентов пиримидин превращается в моно- или бисчетвертичные соли, причем легкость кватернизации существенно зависит от характера заместителей в кольце.



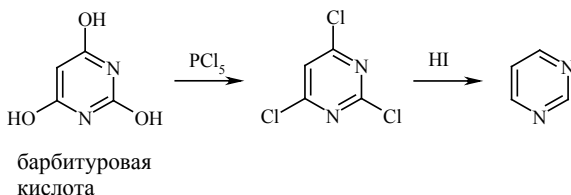
Окисление пиримидинов H_2O_2 и надкислотами приводит к N-оксиду, каталитическое гидрирование (на Pd или Pt) — к тетрагидропроизводным.



Пиримидин и его производные обычно получают конденсацией β-карбонильных соединений (или их эквивалентов, например, ацеталей, енаминов и др.) с формамидом, амидами, мочевиной, тиомочевиной или гуанидином.



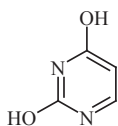
Представленные выше методы синтеза пиримидина приводят, как правило, к оксипроизводным, которые легко могут быть превращены в хлорпроизводные при действии пятихлористого фосфора. Таким образом, из барбитуровой кислоты может быть получен сначала трихлорпиримидин, а затем и сам пиримидин. Восстановительное дехлорирование проводят йодистым водородом.



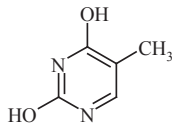
Сам пиримидин синтезируют обычно конденсацией 3-аминоакролеина с мочевиной или каталитическим восстановлением 2-хлор-, 2,4-дихлор- или 2,4,6-трихлорпроизводных пиримидина в присутствии оснований.

При гидролизе нуклеиновых кислот среди прочих соединений образуются три производных пиримидина — *урацил*, *тимин*

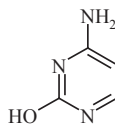
и *цитозин*. Урацил входит в состав РНК, тимин — в состав ДНК, цитозин — в состав ДНК и РНК:



урацил

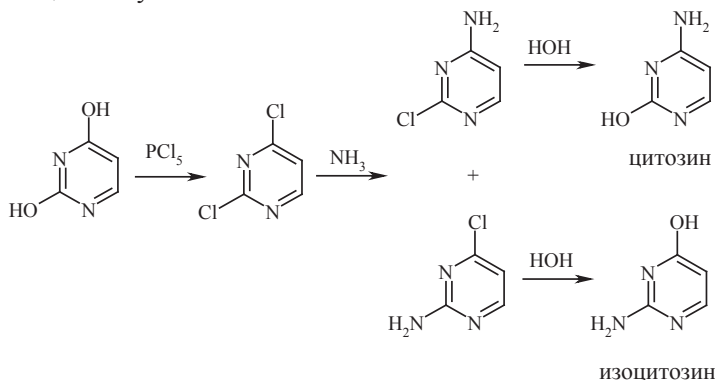


тимин

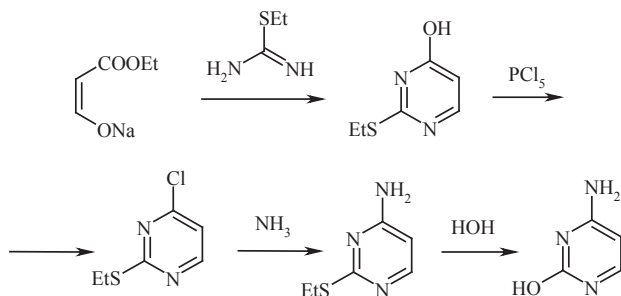


цитозин

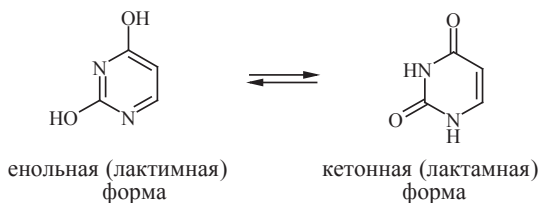
Цитозин может быть получен из урацила с использованием реакций нуклеофильного замещения. На первой стадии взаимодействием с пятихлористым фосфором урацил превращают в дихлорпиримидин, который далее вводят во взаимодействие с аммиаком. Реакция происходит неселективно и приводит к двум изомерным аминоклорпиримидинам, гидролиз которых приводит к цитозину и изоцитозину.



Другой метод синтеза цитозина основан на реакции конденсации натриевой соли формилуксусного эфира с S-этилтиомочевиной. В полученном производном 4-оксипиримидина проводят замещение оксигруппы на атом хлора и образующийся хлорпиримидин вводят во взаимодействие с аммиаком. В этом случае реакция нуклеофильного замещения происходит селективно по положению 4, поскольку хлорид-анион — существенно лучшая уходящая группа, чем этилтиолят-анион. Последняя стадия синтеза — гидролиз — приводит к цитозину.

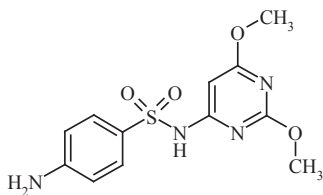


Пиримидиновые основания способны к различным типам таутомерных превращений: лактам-лактимному для оксипроизводных и амин-иминному для аминопроизводных. На примере урацила таутомерные превращения можно представить в следующем виде:

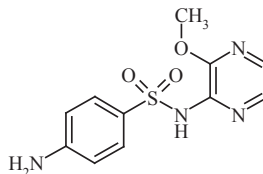


Благодаря таутомерным превращениям пиримидиновые основания вступают во взаимодействие с пентозой по первому атому азота.

Следует отметить, что фрагменты диазинов входят в состав ряда важных сульфаниламидных препаратов.

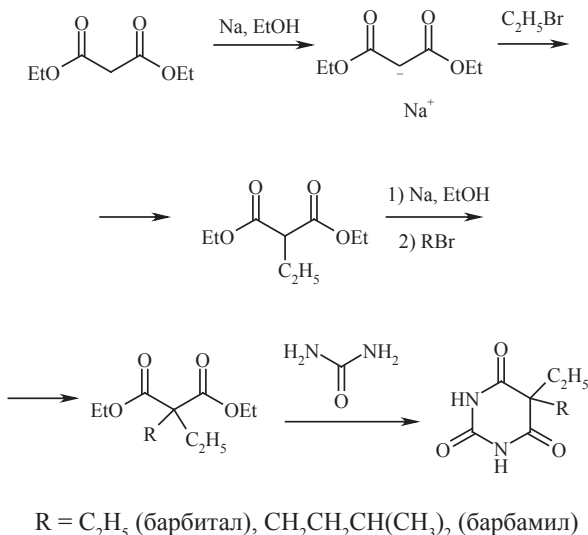


сульфадиметоксин



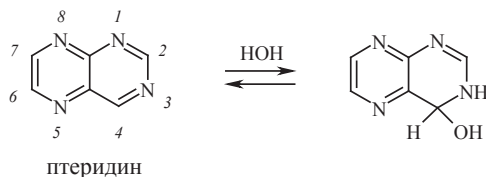
сульфален

Барбитураты — группа лекарственных средств, производных барбитуровой кислоты, оказывающих угнетающее влияние на центральную нервную систему. Барбитураты применяются в качестве снотворных и успокаивающих препаратов. Ниже приведена схема синтеза двух барбитуратов на основе малонного эфира и мочевины.



Птеридин

Птеридин — электронодефицитная гетероароматическая система, состоящая из конденсированных друг к другу колец пиразина и пиримидина. Реакции электрофильного замещения для птеридина и его замещенных неизвестны. О-, S-, N- и C-Нуклеофилы легко взаимодействуют с птеридином, присоединяясь обычно по связи N(3)—C(4). Например, вода легкообратимо присоединяется к птеридину (ковалентная гидратация), благодаря чему птеридин в водном растворе проявляет свойства основания (pK_a 11,21) и кислоты (pK_a 4,79).

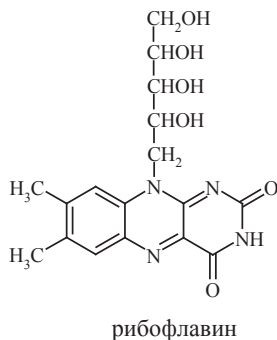


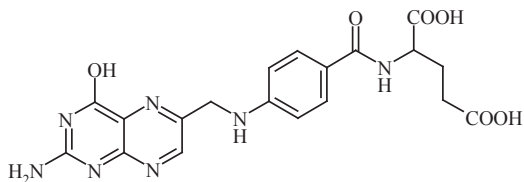
В галогензамещенных птеридинах легко идет обмен галогенов на другие нуклеофилы, причем подвижность галогена в зависимости от положения падает в ряду $7 > 4 > 2 > 6$.

Восстановление птеридина LiAlH_4 приводит к 5,6,7,8-тетрагидроптеридину.



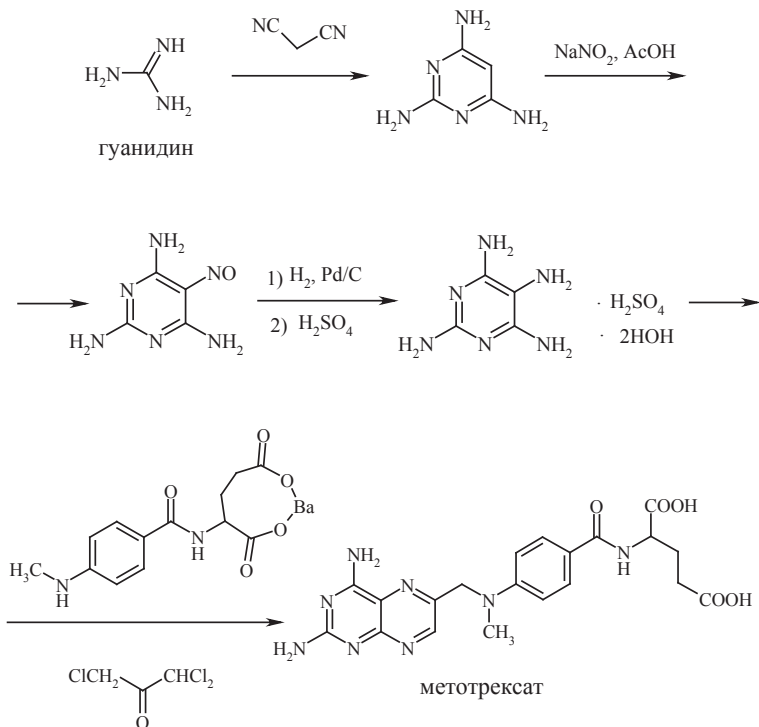
Ядро птеридина — структурный фрагмент ряда значимых природных и синтетических биологически активных соединений. Ядро птеридина входит в состав витамина B_c (фолиевая кислота). К группе бензоптеридинов относятся витамин B_2 (рибофлавин) и многие флавиновые коферменты оксидоредуктаз (рибофлавин-фосфат, флавинаденидинуклеотид — ФАД и др.). Витамины будут рассмотрены в отдельном разделе, а коферменты — в курсе «Биохимия».





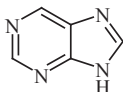
фолиевая кислота

Противоопухолевое средство метотрексат получают трехкомпонентной конденсацией с участием сернокислой соли 2,4,5,6-тетрааминопиримидина, трихлорацетона и бариевой соли п-N-метиламинобензоил-L-глутаминовой кислоты.



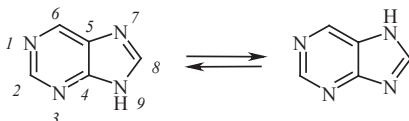
1.8. Пурины

Пурины представляют огромный интерес, поскольку совместно с некоторыми пиримидиновыми основаниями входят в состав ДНК и РНК и, следовательно, имеют фундаментальное значение в процессах жизнедеятельности.



пурин (9H-имидазо[4,5-d]пиримидин)

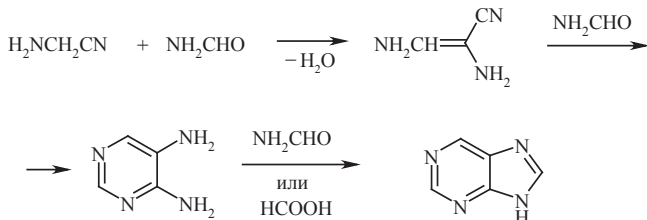
Для пурина характерна прототропная таутомерия:



Пурин является π -дефицитной ароматической системой.

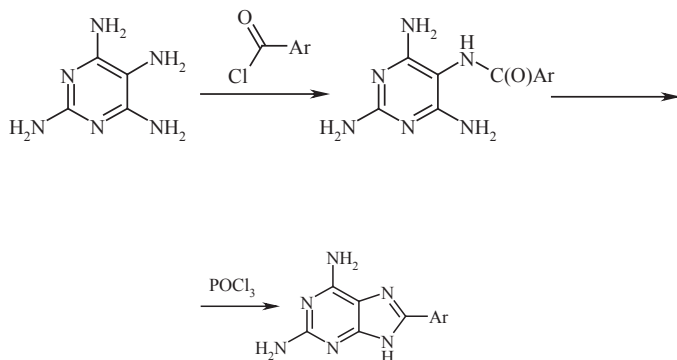
Методы синтеза пуринов

Наиболее известным методом получения пуринов является *синтез Траубе*. Пурин синтезируют циклизацией 4,5-диаминопиримидина, который, в свою очередь, может быть получен взаимодействием аминоацетонитрила с формамидом (250 °C):



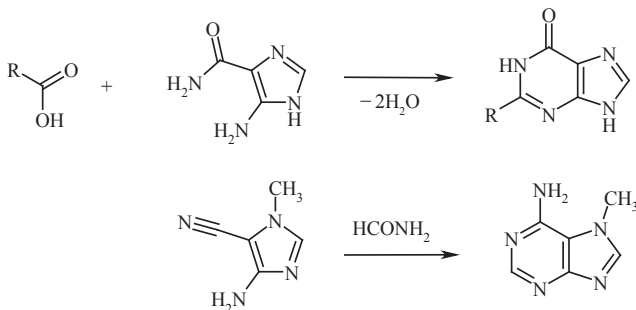
8-Замещенные пурины синтезируют подобным образом с использованием ацилирующих агентов. Исходные диаминопиримидины обычно получают реакцией сочетания моноаминопиримидины

мидина с ионом арилдiazония с последующим восстановлением или синтезом кольца.



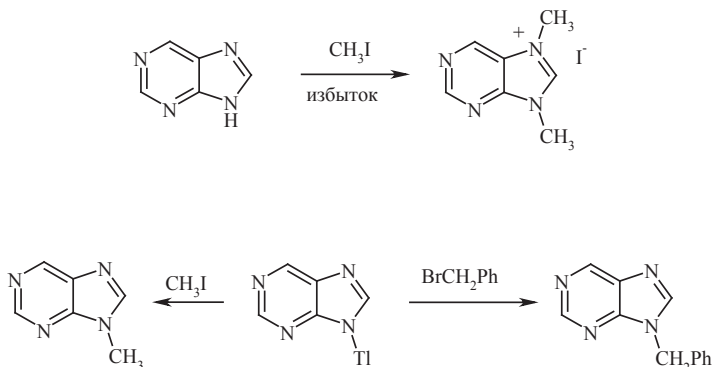
Другие методы синтеза пурина — дегалогенирование 6-хлор-, 2,6-дихлор- или 2,6,8-трихлорпурина под действием Zn-пыли в водном растворе или над Pt-катализатором, а также десульфирование 6-меркапто- или 2,6-димеркаптопурина над Ni-Реня в водном растворе.

Кроме того, пурины можно синтезировать достраиванием пиримидинового кольца — циклоконденсацией 5-аминоимидазол-4-карбоксамида с карбоновыми кислотами.



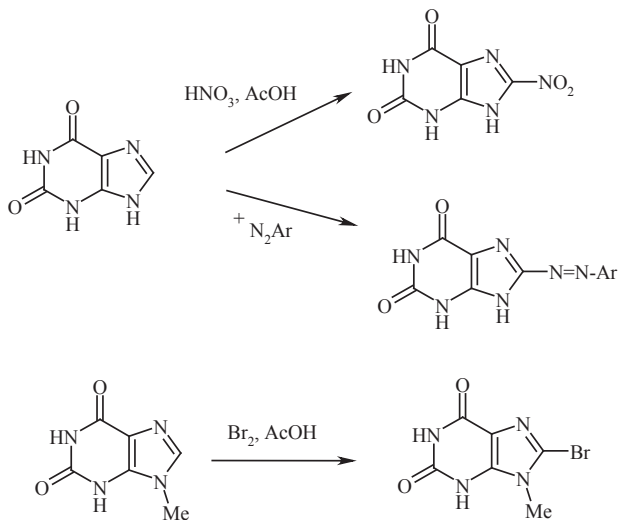
Химические свойства пуринов

Электрофильные агенты присоединяются главным образом по атомам азота. При нагревании с уксусным ангидридом пурин превращается в смесь 7(9)-ацетилпроизводных. Действие диметилсульфата в водной щелочи или диазометана в спиртово-эфирном растворе на пурин, а также обработка его серебряной или таллиевой соли эквимольным количеством CH_3I в ДМФА (20 °С) приводит к 9-метилпурину. С избытком CH_3I в ДМФА с выходом 65 % получается 7,9-диметилпуриний йодид. 6-Метилпурин в аналогичных условиях превращается в 6,9-диметилпурин. Взаимодействие PhCH_2Br с таллиевой солью пурина приводит к 9-бензилпурину.



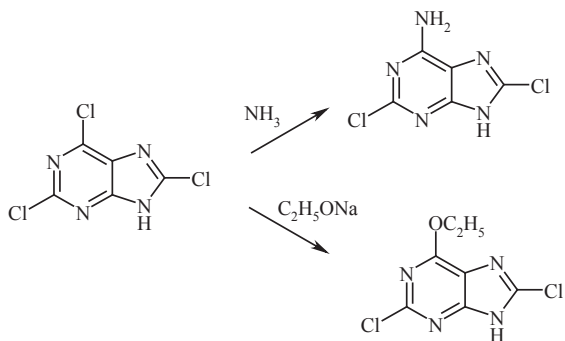
Соотношение продуктов 9- и 7-алкилирования зависит от размера заместителя в положении 6. При наличии объемного заместителя в положении 6 алкилирование идет преимущественно по положению 9, а не 7.

Электрофильное замещение по атомам углерода характерно только для производных пурина с активирующими заместителями и идет всегда по положению 8, например, при хлорировании газообразным хлором, прямом бромировании, нитровании.

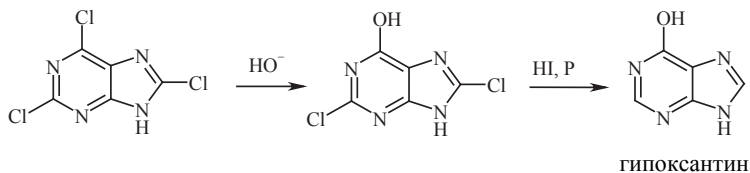


Амино- и оксопурины вступают в реакции сочетания по положению 8.

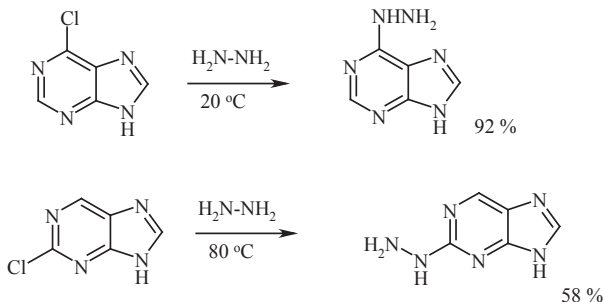
Производные пурина легко вступают в реакции нуклеофильного замещения.



Щелочной гидролиз 2,6,8-трихлорпурина с последующим восстановлением приводит к гипоксантину:

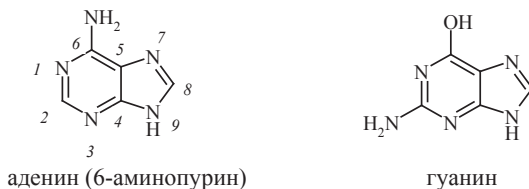


В 9-замещенных пуринах относительная реакционная способность различных положений изменяется в ряду $8 > 6 > 2$, а в 9Н-пуринах эта последовательность видоизменяется: $6 > 8 > 2$. Например, 6-хлорпурин легче подвергается замещению хлора на гидразиногруппу, чем 2-хлорпурин.



Алкалоиды пуриновой природы кофеин, теofilлин и теобромин будут рассмотрены в следующем разделе.

Азотистые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот, являются производными ароматических гетероциклических соединений — пурина и пиримидина. Среди пуриновых оснований в ДНК и РНК преимущественно встречаются аденин и гуанин:

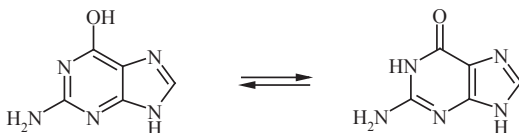


Пиримидиновые основания, являющиеся производными гетероциклического соединения — пиримидина, были показаны выше.

В состав ДНК входят аденин, гуанин, цитозин, тимин, а в состав РНК — аденин, тимин, цитозин, урацил.

Пуриновые и пиримидиновые основания содержат сопряженную систему кратных связей и заместители (группы OH и NH₂). Такие структурные особенности обуславливают способность пуриновых и пиримидиновых оснований к различным типам таутомерных превращений: лактам-лактимному для оксипроизводных и амин-иминному для аминопроизводных.

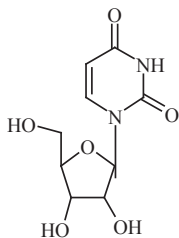
В нуклеиновых кислотах пуриновые и пиримидиновые основания преимущественно находятся в лактамной и аминной формах, что обеспечивает правильность спаривания нуклеотидов в ходе матричных синтезов нуклеиновых кислот.



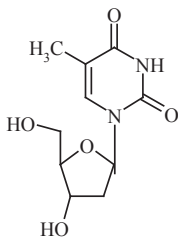
Рентгеноструктурный анализ трехмерной структуры различных пуриновых и пиримидиновых оснований показал, что молекулы пиримидинов имеют абсолютно плоское строение, а молекулы пуринов — почти плоское.

Нуклеозиды представляют собой соединения нуклеиновых оснований с рибозой или дезоксирибозой, в которых осуществляется связь C-N между углеродным атомом альдегидной группы моносахарида и соответствующим атомом азота гетероцикла.

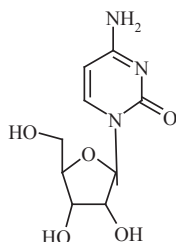
Нуклеозиды, содержащие в качестве углеводной части D-рибозу, называют рибонуклеозидами, а содержащие 2-дезоксид-рибозу — дезоксирибонуклеозидами. Ниже приведены примеры нуклеозидов:



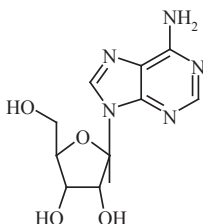
уридин (У)



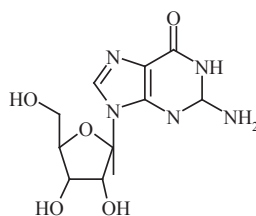
дезокситимидин (dT)



цитидин (Ц)



аденозин (А)

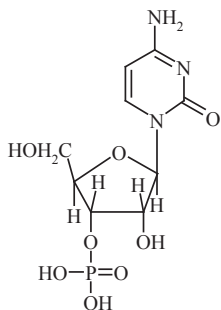


гуанозин (Г)

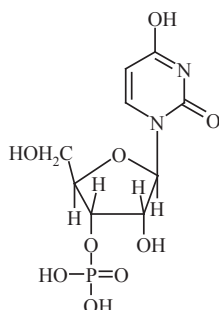
Нуклеотиды — мономерные звенья нуклеиновых кислот — представляют собой монофосфорные эфиры нуклеозидов.

Ниже приведены химическое строение нуклеотидов, их полные и сокращенные названия.

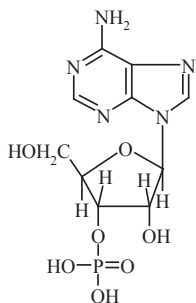
Рибонуклеотиды



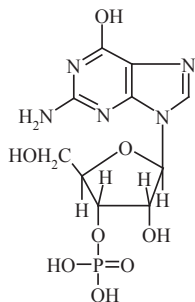
цитидин-монофосфат
(ЦМФ)



уридин-монофосфат
(УМФ)

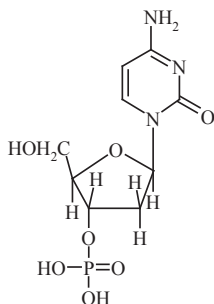


аденозин-монофосфат
(АМФ)

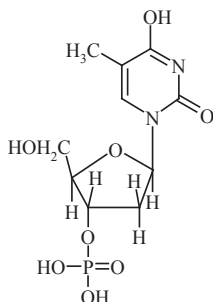


гуанозин-монофосфат
(ГМФ)

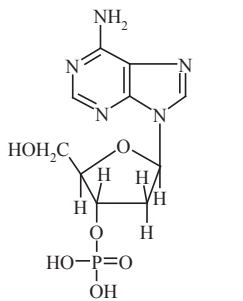
Дезоксирибонуклеотиды



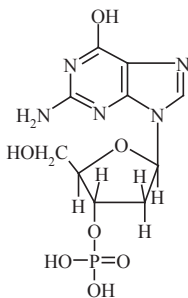
дезокситидин-
монофосфат (ДЦМФ)



дезокситимидин-
монофосфат (ДТМФ)



дезоксиаденозин-
монофосфат (ДАМФ)



дезоксигуанозин-
монофосфат (ДГМФ)

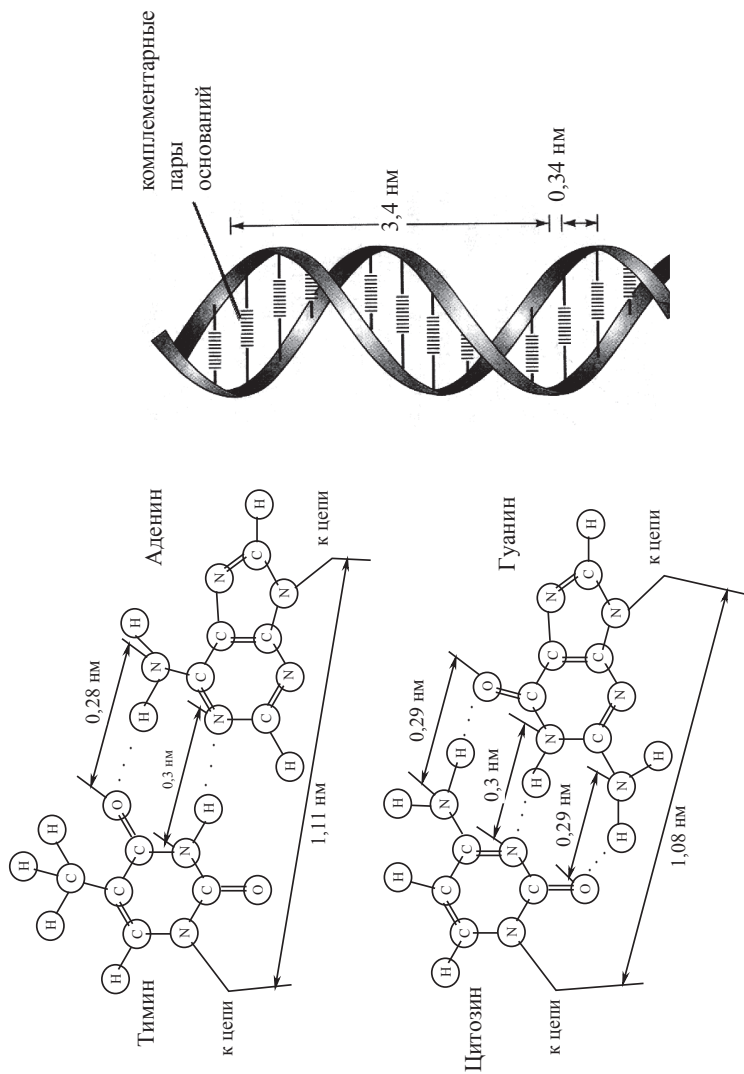


Рис. 2. Комплементарные взаимодействия А-Т и Г-Ц, схематичное строение молекулы ДНК [7]

Сцепления двух спиралей ДНК осуществляется, помимо стэкинг-взаимодействия, за счет образования водородных связей между *комплементарными парами* оснований (рис. 2). Пары комплементарных оснований А-Т и Г-Ц оказываются одинаковыми не только по размеру, но и по форме. Пуриновое основание одной цепи дополняется пиримидиновым другой. Между А и Т могут образовываться две водородные связи, а между Г и Ц — три водородные связи.

Способ соединения нуклеотидных остатков в молекулах РНК и ДНК, а также пространственное строение нуклеиновых кислот будут подробно изучаться в курсе «Биохимия».

2. АЛКАЛОИДЫ

2.1. Общая характеристика и классификация алкалоидов

С древнейших времен человек использовал алкалоиды как лекарства, яды и колдовские зелья, однако структура многих из этих соединений была определена относительно недавно. Например, опий — смолянистый материал, получаемый из плодов мака, — применялся на Востоке с древних времен как снотворное. Противомаларийное действие коры цинхона и стимулирующий эффект листьев кока были известны инкам, проживавшим в горной тропической области Южной Америки еще до испанского завоевания. В Китае применялись многочисленные растения, и в том числе эфедра. Всем народам известно сильное токсическое действие белладонны, белены и болиголовы. Известно, что сок болиголовы применялся древними греками для исполнения судебных приговоров.

Выделение активных начал из растений всегда интересовало химиков. Первый успех в этом направлении был достигнут в XVII в., когда Д. Лудович и Р. Бойль выделили главный алкалоид опия, морфин, в сыром виде. О собственно химии алкалоидов можно говорить лишь начиная с 1804 года, когда Л. Ш. Деронь получил морфин в кристаллическом состоянии из опиума — высохшего на воздухе млечного сока снотворного (опийного) мака *Papaver somniferum*. Полученная смесь алкалоидов была названа наркотинном. В 1817 г. фармацевт Ф. Сертюрнер усовершенствовал метод выделения главного алкалоида опия, которому он присвоил название «морфин», одновременно он сделал важное наблюдение: это азотсодержащее соединение образует соли с кислотами и, следовательно, имеет основной характер. До открытия морфина

считалось, что растительный организм способен производить только кислоты или нейтральные вещества.

Термин «алкалоид» («похожий на щелочь») был предложен в 1819 г. фармацевтом В. Мейснером. Первое современное определение (1910), данное Э. Винтерштейном и Г. Триром, описывает алкалоид как азотсодержащее вещество основного характера, удовлетворяющее четырем условиям:

- 1) атом азота должен быть частью гетероциклической системы;
- 2) соединение должно иметь сложную молекулярную структуру;
- 3) оно должно проявлять значительную фармакологическую активность;
- 4) иметь растительное происхождение.

К настоящему времени выделено свыше 10 000 алкалоидов разнообразных структурных типов.

Другое определение алкалоидов было предложено У. Пельтье: алкалоид — это циклическое органическое соединение, содержащее азот в отрицательной степени окисления и имеющее ограниченное распространение среди живых организмов.

Все названия алкалоидов имеют суффикс *-ин* и произведены разными путями, например, от названий растений (атропин — от *Atropa belladonna*, кокаин — от *Erythroxylon coca*, эфедрин — от *Ephedra*, хинин — от *хинное дерево*, никотин — от *Nicotinia tabakum*); от выявленной физиологической активности (морфин — от имени древнегреческого бога сна Морфея).

Химическая классификация основана на особенностях молекулярного азотно-углеродного скелета, общих для членов данной группы алкалоидов. Главные структурные классы включают пиридиновые, пиперидиновые, тропановые, хинолиновые, изохинолиновые, индольные, имидазольные, стероидные, дитерпеноидные, пуриновые.

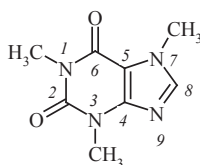
Функции алкалоидов в растениях не вполне понятны. Возможно, алкалоиды — это побочные продукты обмена веществ (метаболизма) в растениях; или они служат резервом для синтеза белков, химической защитой от животных и насекомых, регуляторами физиологических процессов (рост, обмен веществ

и размножение); или конечными продуктами детоксикации, обезвреживающей вещества, накопление которых могло бы повредить растению. Каждое из этих объяснений может быть справедливым в конкретных случаях, однако 85–90 % растений вовсе не содержат алкалоидов.

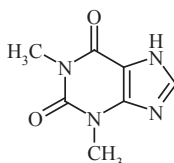
В первую очередь рассмотрим алкалоиды, содержащие в своем составе фрагменты гетероароматических соединений (пурина, изохинолина, индола и др.), с принципиальными синтетическими подходами к которым мы познакомились в подразделах 1.3, 1.5, 1.8.

2.2. Пуриновые алкалоиды

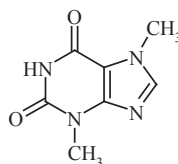
Пуриновые алкалоиды следует рассматривать как N-метилированные ксантины. Кофеин представляет собой 1,3,7-триметилксантин, теобромин — 3,7-диметилксантин, теофиллин — 1,3-диметилксантин.



кофеин



теофиллин



теобромин

Кофеин — психоактивное стимулирующее средство с горьким вкусом, без запаха, содержится в кофе, чае, какао, коле. Действие кофеина проявляется очень быстро, через несколько минут после употребления. Влияя на центральную нервную систему (головной и спинной мозг), кофеин усиливает дыхание, повышает частоту и силу сердечных сокращений, ускоряет обмен веществ, тем самым создает ощущение бодрости, снимает усталость и сонливость. Кофеин также оказывает мочегонное действие и стимулирует сужение кровеносных сосудов, что определяет его способность облегчать головные боли, вызванные расширением кровеносных сосудов головы. Кроме того, он повышает мышечный тонус и улучшает координацию движений.

В больших дозах, например, в количестве, содержащемся в четырех чашках кофе, выпитых в течение короткого времени, кофеин вызывает беспокойство, бессонницу, раздражительность и головные боли. У людей, регулярно потребляющих больше пяти чашек кофе в день, возникает привыкание к нему; переставая его пить, они могут испытывать симптомы отмены: раздражительность, головокружение, головные боли и слабость. Кофеин разрушается в организме и выводится в течение нескольких часов, поэтому его прямое действие непродолжительно. Вместе с тем, хотя это еще не вполне доказано, потребление кофеина в высоких дозах в течение долгого времени может вызывать ишемическую болезнь сердца, повышенное кровяное давление и некоторые врожденные дефекты у потомства.

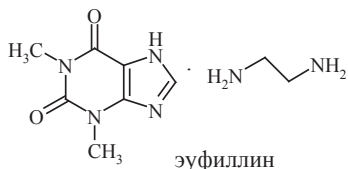
Кофеин входит в состав многих широко распространенных напитков. В обычной чашке кофе содержится около 100 мг кофеина (в чашке декофеинизированного кофе — меньше 5 мг); в стакане чая или колы — около 50 мг; в чашке какао — около 10 мг. Кофеин — алкалоид с формулой $C_8H_{10}N_4O_2$; его химическое название — 1,3,7-триметилксантин. В промышленности его получают тремя способами: выделением из жареных кофейных зерен, в которых содержится 0.75–1.5 % кофеина; экстракцией из чайной пыли, т. е. перемолотых чайных листьев, содержащих 1.5–3.5 % кофеина; экстракцией из орехов колы, содержащих около 2 % кофеина. Кроме того, он может быть получен химическим путем из мочевиной кислоты или метилированием теобромина. Кофеин усиливает действие аспирина и других анальгетиков и вместе с ними часто входит в состав лекарств, продающихся без рецепта.

Теofilлин содержится в чае, теобромин — в чае и какао. Их действие аналогично действию кофеина, но мочегонное действие более сильно и постоянно. Теофиллин и теобромин применяют как сердечно-сосудистые средства.

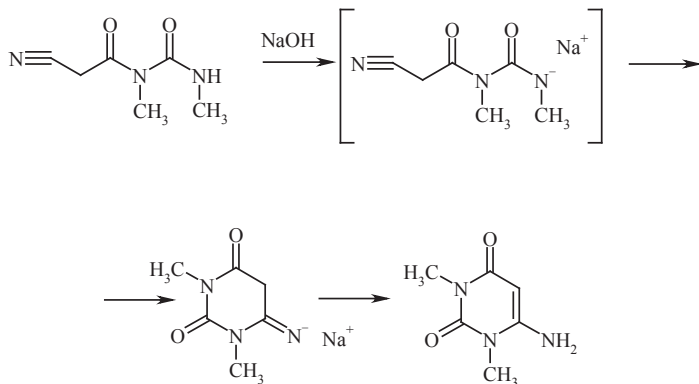
В отличие от других алкалоидов у метилированных ксантинов основные свойства выражены слабо, их соли с минеральными кислотами гидролизуются. За счет пиррольного атома азота теofilлин и теобромин обладают кислотными свойствами, они

способны образовывать нерастворимые соли с ионами некоторых металлов, что используется для их идентификации и количественного определения в фармацевтическом анализе.

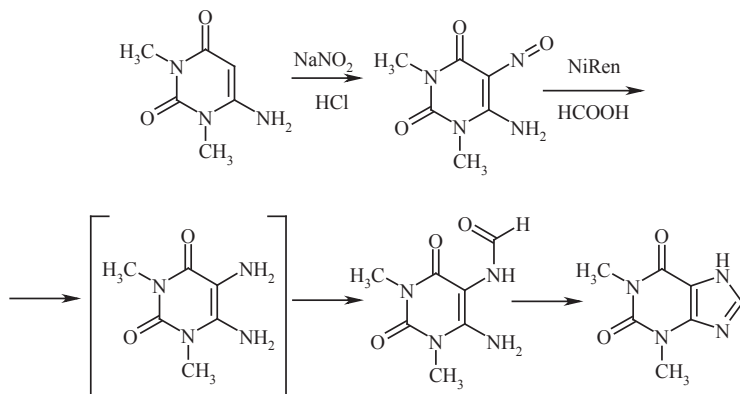
На использовании кислотных свойств пуриновых алкалоидов основано получение водорастворимых препаратов. Примером может служить *эуфиллин* — соль теофиллина с этилендиамином.



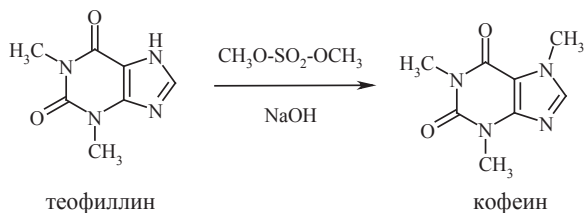
В основе промышленного получения *теофиллина* лежит взаимодействие диметилмочевины с циануксусной кислотой в присутствии уксусного ангидрида и циклизация полученного интермедиата в аминоурацил в присутствии щелочи.



Для аннелирования имидазольного цикла реализована реакция нитроирования, каталитическое восстановление нитрозогруппы муравьиной кислотой, сопровождающееся формилированием аминогруппы; завершает синтез термическая циклизация.

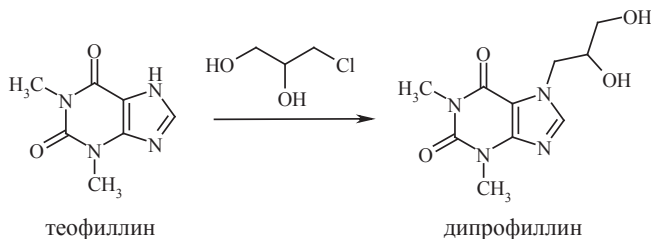


Метилирование теофиллина при 20–30 °С диметилсульфатом в щелочи дает *кофеин* практически с количественным выходом.

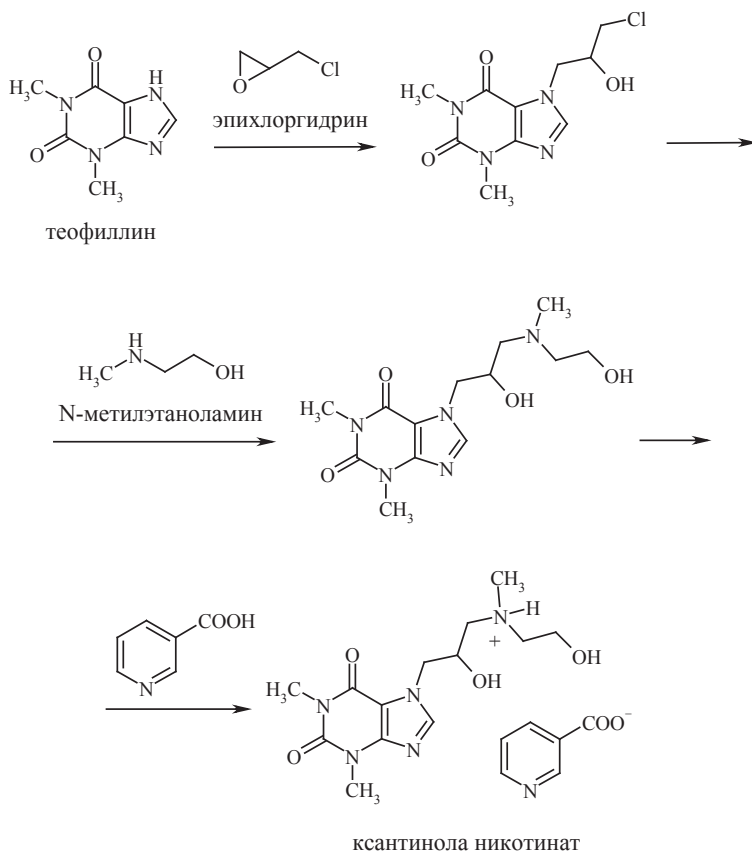


Реакции алкилирования теофиллина используются для получения препаратов дипрофиллин и ксантинола никотинат.

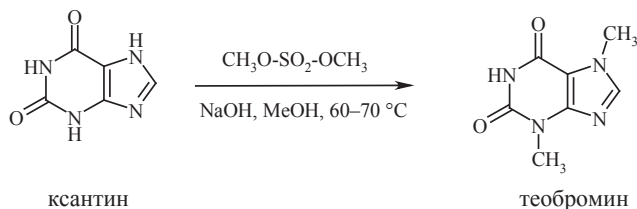
Дипрофиллин применяется при бронхиальной и сердечной астме, при хронической коронарной недостаточности. Производство его осуществляется алкилированием натриевой соли теофиллина α-монохлоргидрином глицерина.



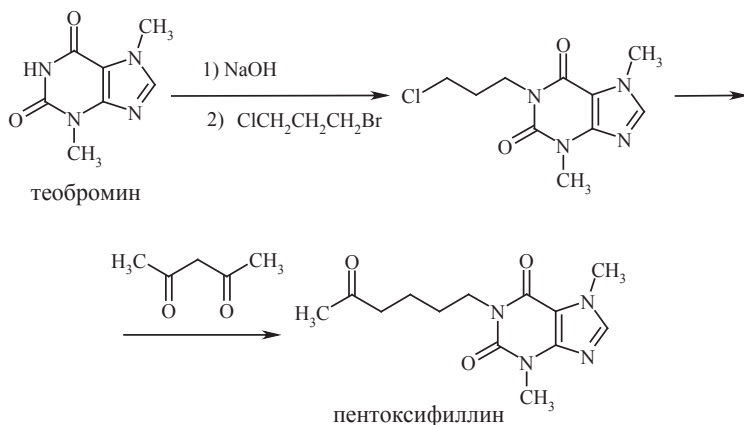
Ксантинола никотинат расширяет периферические сосуды, усиливает мозговое кровообращение и улучшает метаболические процессы в клетках некоторых органов. Этот препарат производится из теофиллина введением аминоалкильной цепочки (этот процесс осуществляют ступенчато) с последующим получением соли с никотиновой кислотой.



Изомер теофиллина — *теобромин* — синтезируют метилированием ксантина диметилсульфатом в присутствии гидроксида калия и метанола при 60–70 °С.

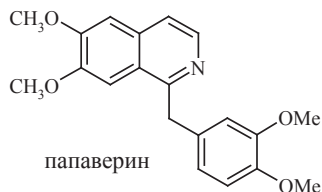


Пентоксифиллин (трентал) тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие, способствует улучшению снабжения тканей кислородом. Этот препарат применяют для лечения сосудистых патологий, атеросклероза, ишемических состояний. Синтез пентоксифиллина из теобромина проводят в две стадии: сначала натриевую соль теобромина алкилируют 1-хлор-3-бромпропаном, затем в присутствии поташа полученный интермедиат подвергают взаимодействию с ацетилацетоном.



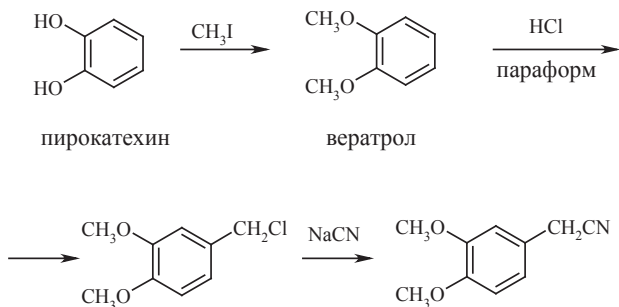
2.3. Алкалоиды — производные изохинолина

Папаверин — алкалоид, выделенный из опия. Применяется в качестве эффективного противосудорожного и сосудорасширяющего средства.

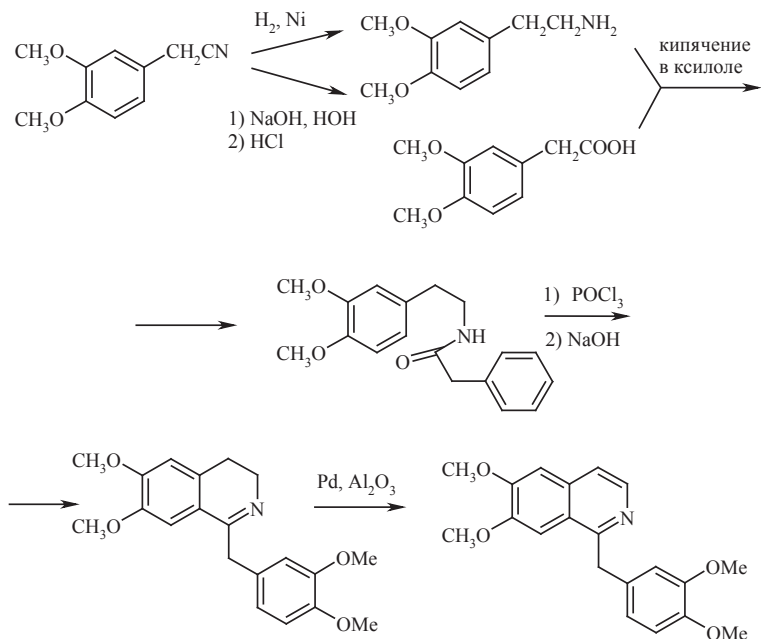


В настоящее время папаверин получают исключительно химическим путем. В основе синтеза лежит метод построения изохинолинового кольца Бишлера — Напиральского (циклизация фенилэтиламидов в 3,4-дигидро-изохинолины с последующим дегидрированием их до изохинолиновых структур).

Производство синтетического папаверина осуществляется по так называемому пирокатехиновому методу, в котором в качестве исходного сырья используется пирокатехин. Первые стадии синтеза включают метилирование ипрокатехина, хлорметилирование вератрола (*o*-диметоксибензола) и цианирование промежуточного диметоксибензилхлорида.

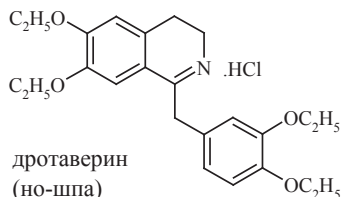


Нитрил 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты является ключевым промежуточным продуктом в синтезе папаверина. Из него получают следующие два полупродукта: 3,4-диметоксифенилуксусную кислоту и 3,4-диметокси-β-фенилэтиламин, которые при взаимодействии между собой образуют 3',4'-диметоксифенилэтиламид 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты:



Реакцию циклизации амида осуществляют кипячением в дихлорэтано в присутствии оксотрихлорида фосфора, далее дигидропапаверин подвергают дегидрированию на палладиевом катализаторе.

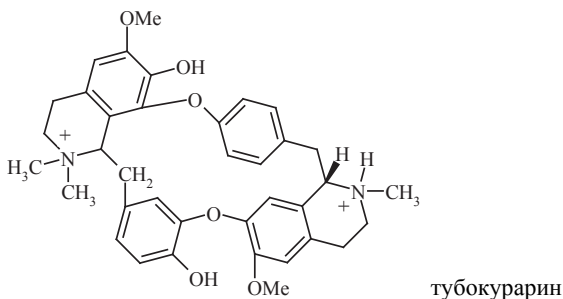
Среди синтетических аналогов папаверина широкое применение в медицинской практике нашел *дротаверин* (но-шпа) — спазмолитик универсального действия.



Синтез дротаверина ведут по схеме, аналогичной синтезу папаверина. Она отличается лишь тем, что на первой стадии вместо

вератрола получают 1,2-диэтоксibenзол с использованием диэтилсульфата в качестве алкилирующего средства, а также отсутствием стадии дегидрирования.

Рассмотрим еще один известный алкалоид, содержащий фрагмент изохинолина, — *тубокурарин*. Кураре, известный яд, которым южноамериканские индейцы начинают стрелы, является сухим экстрактом из коры и стеблей некоторых видов *Strychnos* (*S. toxifera* и др.). Различают четыре сорта кураре, получивших свое название в зависимости от способа расфасовки: калабаш-кураре («тыквенный», упакованный в небольших высушенных тыквах, т. е. калемассах), пот-кураре («горшочный», т. е. хранящийся в глиняных горшках), «мешочный» (хранящийся в небольших плетеных мешочках) и тубо-кураре («трубочный», упакованный в бамбуковые трубки длиной 25 см). Поскольку кураре, расфасованный в бамбуковые трубки, обладал самым сильным фармакологическим действием, главный алкалоид был назван тубокурарином. Его гидрохлорид применяется в хирургии для расслабления скелетных мышц. Тубокураринхлорид используют также для лечения столбняка и конвульсий при отравлении стрихнином.



В течение почти семидесяти лет продолжались попытки выявить химическую природу кураре, и, наконец, в 1935 г. ученому Кингу удалось решить задачу. В состав молекулы тубокурарина входят два четвертичных атома азота. Тубокурарин, благодаря некоторому сходству с ацетилхолином, вступает в реакцию с теми же биохимическими системами, с которыми взаимодействует

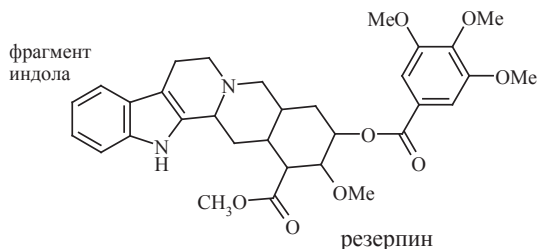
ацетилхолин при передаче нервного импульса. Однако из-за разницы в объеме молекул тубокурарин не может вызвать нормального физиологического процесса, он лишь связывает реактивные биохимические системы, а значит, препятствует их взаимодействию с ацетилхолином. Таким образом, между ацетилхолином и тубокурарином возникает настоящая конкуренция, и при достаточной концентрации антагонист кураре вытесняет из реакции своего конкурента — ацетилхолин. Кураре можно образно сравнить с поддельным ключом, который застрял в замочной скважине. Он похож на настоящий ключ, поэтому вошел в отверстие. Однако открыть им дверь нельзя, так как он не соответствует механизму замка. Замок оказывается заблокированным. Так же блокирует функцию нервно-мышечного соединения и кураре.

2.4. Алкалоиды — производные индола и имидазола

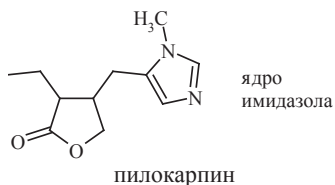
Резерпин — алкалоид, проявляющий гипотензивное и успокаивающее действие. Раувольфия — древнее лекарственное растение, сообщения о его использовании датируются 1000 лет до н. э. В индуистской Аюрведе раувольфия рекомендуется для лечения дизентерии, змеиных укусов и как жаропонижающее. Гипотензивная (снижающая кровяное давление) активность корней *Rauwolfia serpentina*, обнаруженная в 1933 г., объясняется присутствием алкалоида резерпина. Резерпин проявляет также успокаивающее действие. Поэтому его иногда используют для снижения высокого кровяного давления и повышенной возбудимости при неврозах, истерии и стрессах. Побочные эффекты включают сонливость, брадикардию (уменьшение частоты сердечных сокращений), избыточное слюноотделение, тошноту, понос, усиленное отделение желудочного сока и депрессию.

Стрихнин — очень ядовитый алкалоид, содержащийся в семенах чилибухи (*Strychnos nux-vomica*), которые называют «рвотными орешками». Туземцы применяли это растение в качестве стрельного яда. Смертельная доза для человека 0.1–0.12 г.

Стрихнин чрезвычайно токсичен, действует главным образом на спинной мозг, приводя к конвульсиям (судорогам), и используется для истребления вредных животных. Он применяется в медицине при параличах, связанных с поражениями центральной нервной системы, при хронических расстройствах желудочно-кишечного тракта и главным образом как общее тонизирующее при различных состояниях расстроенного питания и слабости, а также для физиологических и нейроанатомических исследований.

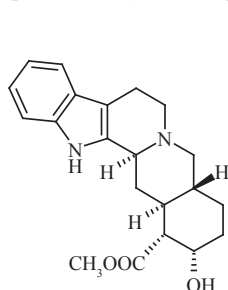


Пилокарпин используется для лечения глазных заболеваний. Этот имидазольный алкалоид получают из листьев различных видов африканского кустарника *Pilocarpus*. Его гидрохлорид и нитрат — холиномиметические (действие аналогично возбуждению холино-рецепторов) и миотические (сужающие зрачок с одновременным понижением внутриглазного давления) средства. Главное же использование пилокарпина — для лечения глаукомы. Он применяется также для усиления деятельности потовых и слюнных желез, при водянке на почве нефрита, при некоторых отравлениях (ртутью или свинцом) и др.

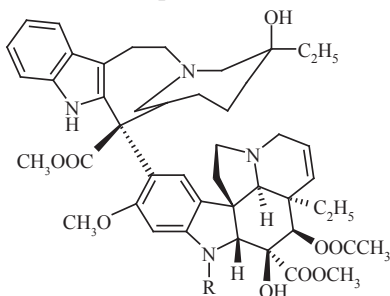


Иохимбин был выделен из коры дерева *Corynante Yohimbe*, произрастающего в тропической Африке. Кора этого дерева пользуется у туземцев репутацией вещества, стимулирующего половую деятельность.

Барвинок (*Catharanthus roseus*, ранее известный как *Vinca rosea*) содержит множество сложных алкалоидов, среди которых мощные противораковые средства *винбластин* и *винкристин*. Поскольку концентрация активных алкалоидов в барвинке ничтожна, для их промышленного получения необходимы огромные количества растительного сырья. Так, для выделения 1 г винкристина нужно переработать 500 кг корней.



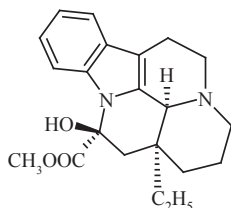
иохимбин



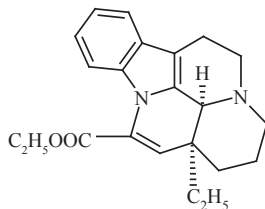
винбластин R = Me, винкристин R = C(O)H

Винбластин применяется для лечения различных форм рака и особенно эффективен при болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) и хорионкарциноме. Винкристином лечат острую лейкемию, а в комбинации с другими препаратами — лимфогранулематоз.

Алкалоид винкамин, содержащийся в наземной части барвинков, используется как гипотензивное средство, улучшает мозговое кровообращение. Его синтетический аналог кавинтон обладает аналогичным фармакологическим действием.



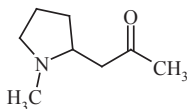
винкамин (левинкан)



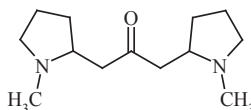
кавинтон (винпоцетин)

2.5. Алкалоиды с пирролидиновым кольцом

Гигрин оказывает общее стимулирующее действие, содержится, наряду с другими алкалоидами, в листьях *Соса*, куксгидрин содержится в листьях «куску», произрастающего в Боливии. Молекула куксгидрина содержит две третичные аминогруппы и одну кетогруппу.

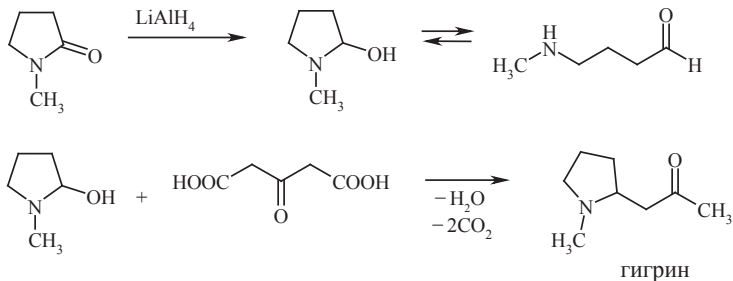


гигрин



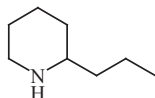
куксгидрин

Химический синтез гигрина был осуществлен в 1936 г. из N-метилпирролидона с использованием реакции Манниха.

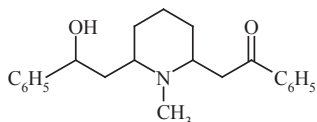


2.6. Алкалоиды — производные пиридина и пиперидина

Кониин (2-*n*-пропилпиперазин) представляет особый исторический интерес, поскольку именно он стал орудием казни Сократа в 399 г. до н. э., когда великий философ был вынужден выпить чашу с настоем болиголова (*Conium maculatum*). *Лобелин* содержится в лобелии (*Lobelia inflata*) и обладает действием, сходным с действием никотина. По этой причине его вводят в состав таблеток, облегчающих отвыкание от курения. В малых дозах способен возбуждать дыхание, в связи с чем его применяют в случаях удушья, отравления газами, т. е. когда нужно стимулировать дыхание. Большие дозы, наоборот, парализуют дыхание.



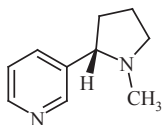
кониин



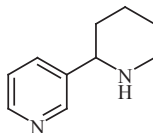
лобелин

Никотин — жидкий алкалоид, в чистом виде выделен в 1828 г. Поссельтом и Рейманом. Его основной источник — табак (*Nicotiana tabacum*), годовое производство листьев которого превышает 5 млн т. Никотин встречается также в разных видах плауна, хвоще полевом и некоторых других растениях. При курении большая часть никотина разрушается или испаряется. Никотин — сильный яд. В малых количествах он стимулирует дыхание, но в больших — подавляет передачу импульса в симпатических и парасимпатических нервных узлах. Смерть наступает от прекращения дыхания. Никотин сильно влияет на сердечно-сосудистую систему, вызывая сужение периферических сосудов, тахикардию и подъем систолического и диастолического кровяного давления. Никотин (обычно в виде сульфата) используется как инсектицид в аэрозолях и порошках.

Анабазин — изомер никотина — находится в табаке лишь в небольших количествах, но зато является главным алкалоидом азиатского растения *Anabasis aphylla*.

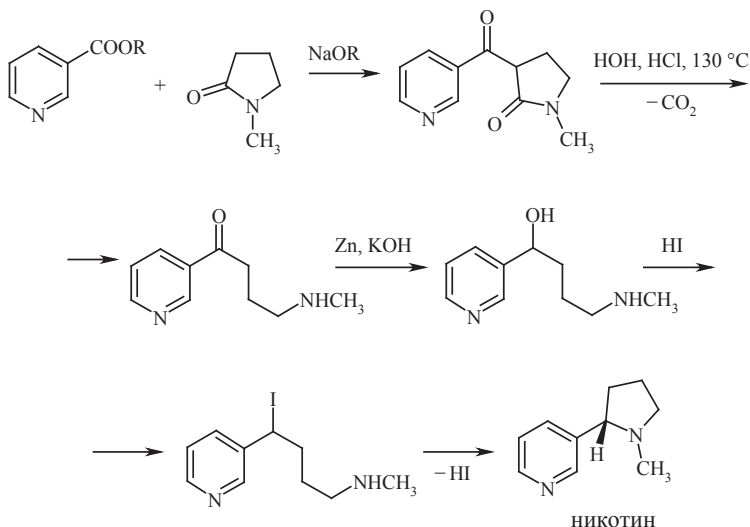


никотин



анабазин

Один из вариантов химического синтеза никотина был реализован в 1928 г., он основывается на конденсации эфира никотиновой кислоты с N-метилпирролидоном в присутствии этилата натрия.



2.7. Алкалоиды — производные тропана

Атропин выделен из корня белладонны. Вначале сильно возбуждает центральную нервную систему, вызывая своеобразное опьянение и галлюцинации, за которыми следует период упадка сил и сна. На нервные окончания действует парализующе. Дыхание сперва усиливается, потом ослабевает; смерть наступает от

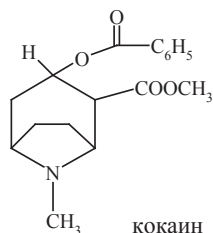
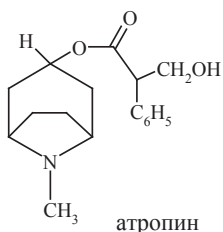
остановки дыхания. Атропин способен расширять зрачок, что обусловлено параличом окончания глазодвигательного нерва (даже $4 \cdot 10^{-6}$ г вызывают расширение зрачка).

Кокаин — мощное психоактивное стимулирующее средство, получаемое из южноамериканского растения кока (*Erythroxylon coca*). Листья этого кустарника, содержащие от 0,5 до 1 % кокаина, люди использовали еще в древности. Жевание листьев коки помогало индейцам древней империи инков (территория современных Перу, Боливии, Эквадора и Колумбии) переносить высокогорный климат. Такой способ употребления кокаина не вызывал столь распространенной ныне наркотической зависимости: содержание кокаина в листьях все-таки невелико.

Кокаин впервые выделили из листьев коки в Германии в 1855 г. В XIX в. он долгое время считался «чудодейственным средством». Полагали, что кокаином можно лечить бронхиальную астму, расстройства пищеварительной системы, «общую слабость» и даже алкоголизм и морфинизм. Оказалось также, что кокаин блокирует проведение нервами болевых импульсов и потому является мощным анестезирующим средством. Раньше его часто использовали для местной анестезии при хирургических операциях, в том числе глазных. Однако когда стало ясно, что употребление кокаина приводит к наркомании, серьезным психическим расстройствам, а иногда и к смертельному исходу, его применение в медицине резко сократилось. Как и другие стимулирующие средства, кокаин уменьшает аппетит и может привести к физическому и психическому разрушению личности. Однако кокаин входит в микстуру Бромптона, которая используется для смягчения жестоких болей, сопровождающих последнюю стадию рака.

Чаще всего кокаинисты прибегают к вдыханию кокаинового порошка («нюхают»), через слизистую носа он попадает в кровь. Воздействие на психику проявляется при этом уже через несколько минут: человек чувствует прилив энергии, ощущает в себе новые возможности. Физиологический эффект кокаина сходен с легким стрессом — незначительно повышается кровяное давление, учащаются сердцебиение и дыхание. Через некоторое время наступают

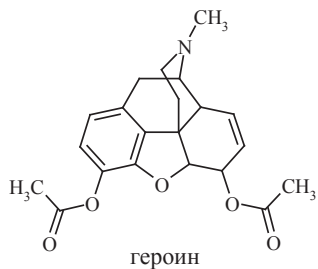
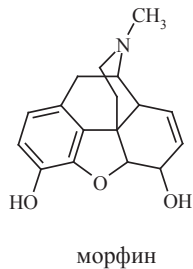
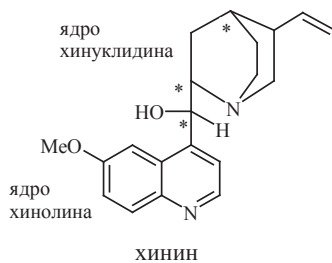
депрессия и беспокойство, что приводит к необоримому желанию принять новую дозу, чего бы это ни стоило. Для кокаинистов обычны бредовые расстройства и галлюцинации: ощущение под кожей бегающих насекомых («кокаиновых клопиков») и мурашек бывает столь явственным, что заядлые наркоманы, пытаясь освободиться от него, часто наносят себе повреждения.



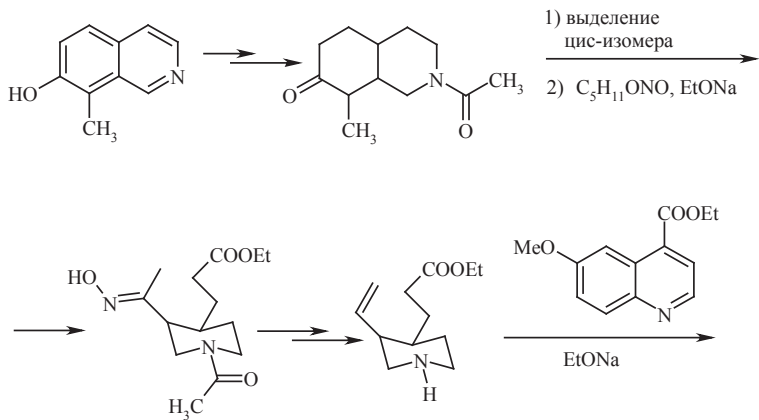
2.8. Алкалоиды с хинолиновыми и хинуклединовыми ядрами

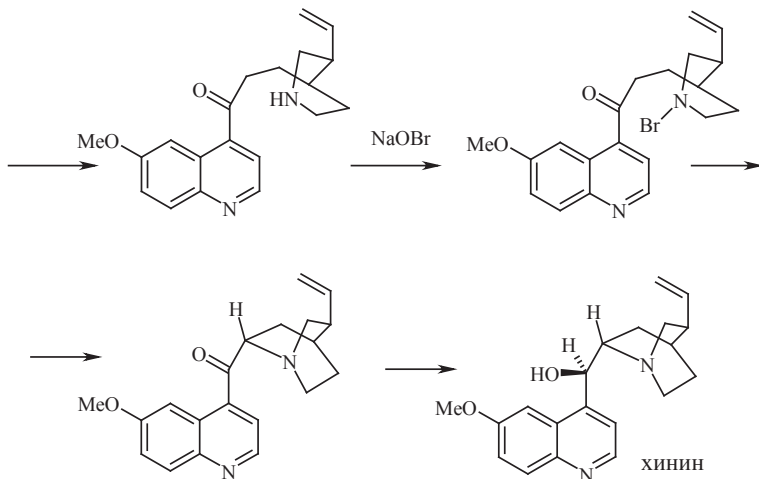
В 1810 г. Б. Гомес обработал спиртовой экстракт коры хинного дерева щелочью и получил кристаллический продукт, который назвал «цинхонино». П. Пельтье и Ж. Кавенту на фармацевтическом факультете Сорбонны (1820) выделили из «цинхонино» два алкалоида, названных *хинином* и *цинхонином*. Цинхинин отличается от хинина тем, что у него нет метоксигруппы в хинолиновом фрагменте.

До Второй мировой войны хинин был единственным антималярийным препаратом, хотя он имеет побочные действия — головные боли, шум в ушах. Когда доставка хинной коры с Явы была прервана войной, были предприняты чрезвычайные меры для получения синтетических антималярийных препаратов. Недавно хинин снова приобрел значение как антималярийный препарат — для лечения устойчивой к хлорохину формы малярии (молниеносной трехдневной малярии). Хинин оказывает парализующее действие на сердце и центральную нервную систему. При отравлении хинином смерть наступает в результате паралича дыхательного центра и сердца.



Синтез хинина базируется на использовании 7-гидрокси-8-метилизохинолина и 4-этоксикарбонил-6-этоксихинолина.

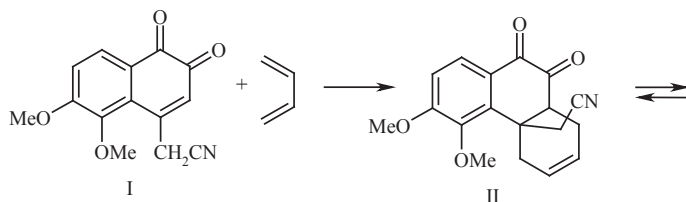


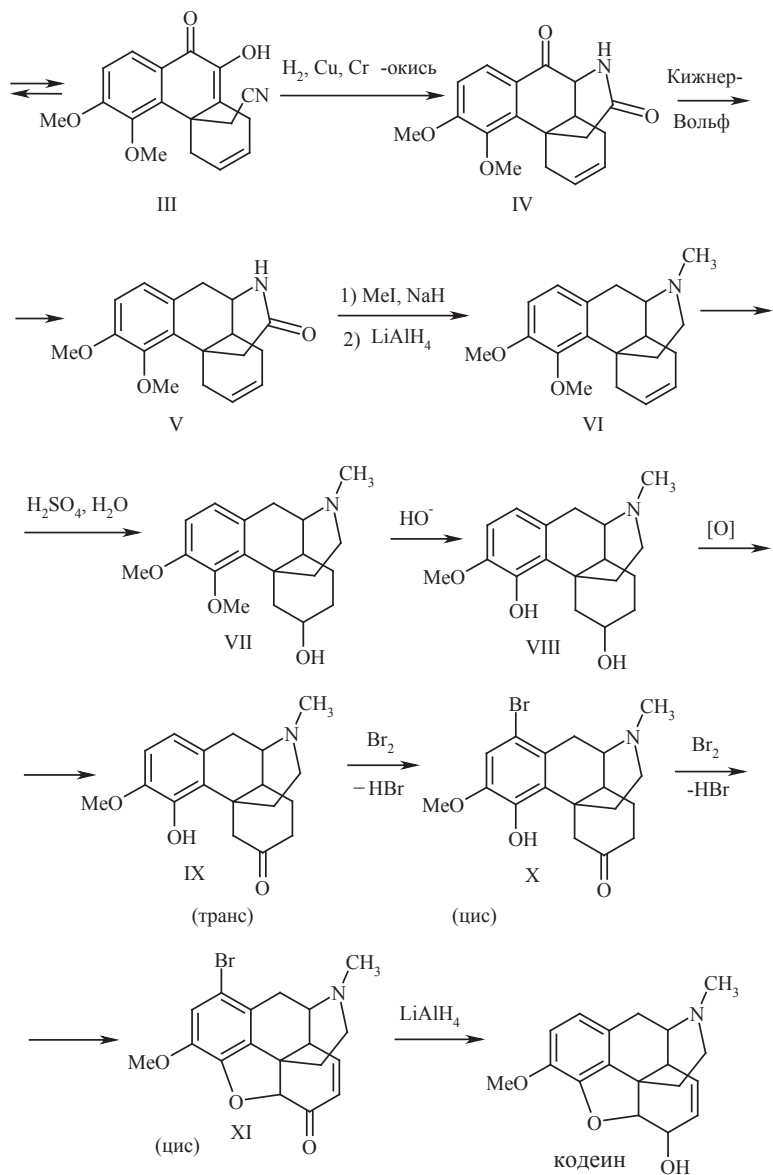


Морфин содержит фенольную и спиртовую гидроксильные группы. Он представляет собой наркотический анальгетик и применяется для обезболивания. Однако длительное его употребление приводит к привыканию и вызывает тошноту, рвоту, запоры.

Кодеин (еще один опийный алкалоид) отличается от морфина тем, что в ароматическом кольце вместо OH присутствует OCH_3 ; он является ценным обезболивающим и противокашлевым средством. *Героин* — наркотик, который получают ацилированием морфина действием уксусного ангидрида.

В 1956 г. М. Гейтс и Г. Тшуди осуществили полный синтез морфина:



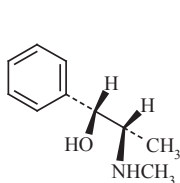


Исходным веществом в этом синтезе является производное 1,2-нафтохинона (I), замещенное ацетонитрильной группой в положении 4 и двумя метоксильными группами в положении 5 и 6. В результате диенового синтеза с бутадиеном получается дикетон (II), взаимодействующий в енольной форме III. Мягкое восстановление нитрильной группы медно-хромовым катализатором приводит к получению амида, из которого в результате одновременного замыкания лактамного цикла образуется соединение IV. Карбонильная группа при C-10 удаляется при помощи метода Кижнера — Вольфа, причем получается соединение V, которое после метилирования по азоту и восстановления амидной группы литийалюминийгидридом превращается в соединение VI. Это соединение, будучи рацематом, было расщеплено при помощи (+)-дибензоилвинной кислоты на оптические антиподы. В результате присоединения воды к правовращающему изомеру был получен спирт VII. При нагревании этого спирта с едким натром специфически омыляется группа CH_3O при C-4, причем получается соединение VIII, которое окисляется, давая кетон IX. Изомеризация происходит в процессе дибромирования (вступление двух атомов брома в положения 1 и 7) и последующего отщепления HBr , при котором образуется соединение X. Повторное бромирование и последующее отщепление HBr приводят к замыканию окисного цикла и появлению двойной связи при C(7)-C(8), причем получается 1-бромкетон XI. В результате восстановления литийалюминийгидридом отщепляется бром из положения 1 и одновременно стереоспецифически гидрируется кетонная группа, в результате чего образуется кодеин. Деметилирование кодеина с образованием морфина осуществлялось нагреванием с хлоргидратом пиридина.

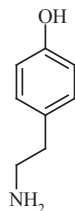
2.9. Алкалоиды ряда фенилэтиламина

Китайцы более 5000 лет используют ма-хуан — смесь надземных частей растений *Ephedra equisentina*, *E. sinica* и *E. distachya*. Главное действующее начало ма-хуана — алкалоид *эфедрин*. Он применяется для расширения бронхов, возбуждает симпатиче-

скую нервную систему, вызывает сужение сосудов, стимулирует сердечную деятельность и на продолжительное время обеспечивает подъем кровяного давления. Раствор эфедрина (0,5–1,0 %) используют при насморке. Эфедрин применяют также при бронхиальной астме, сенной лихорадке, неудержимом кашле, миастении и остановке сердца.

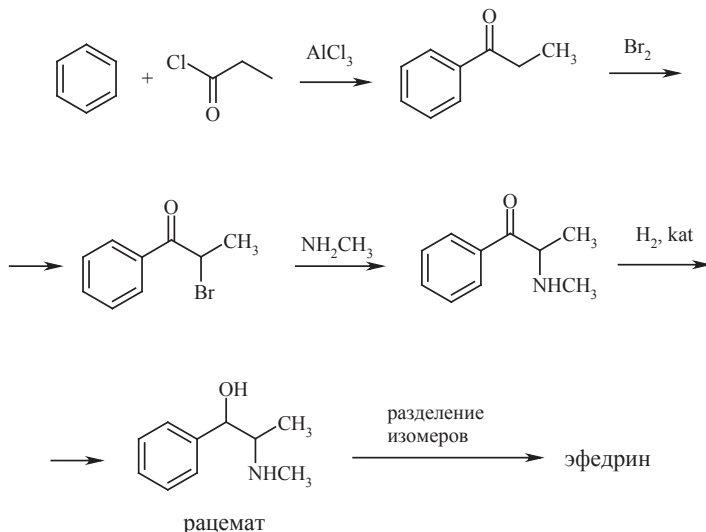


эфедрин



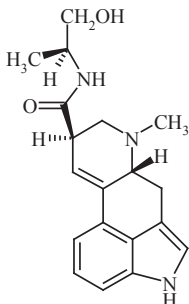
тирамин

Один из вариантов синтеза эфедрина осуществляется через промежуточный бромпропиофенон по схеме

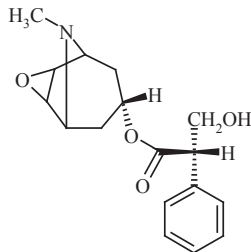


2.10. Некоторые другие алкалоиды

Эргоновин стимулирует мышцы матки, используется для предупреждения и лечения послеродовых воспалений. *Скополамин* является антихолинергическим агентом. Его часто используют для снятия спазмов кишечника при спастическом колите, гастроэнтерите и язве желудка, в качестве успокаивающего при психических возбуждениях. Благодаря антисекреторному действию скополамина его применяют для снижения мокротоотделения при анестезии (для преднаркоза и при операциях), для подавления секреции желудочного сока при лечении язвы желудка и для уменьшения выделений слизистой оболочки носа при простуде и аллергических заболеваниях.



эргоновин



скополамин

Алкалоиды образуются в растениях из относительно простых предшественников, например, фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина, ацетатных и терпеновых остатков, метионина и других аминокислот, таких как антралиловая кислота, лизин, орнитин. С помощью радиоактивных меток было выявлено, что тебаин, кодеин и морфин последовательно образуются в растении из тирозина.

Методы выделения алкалоидов из природного сырья будут рассмотрены в курсе «Химия и технология лекарственных средств».

3. ВИТАМИНЫ

3.1. Общая характеристика, классификация витаминов

Витамины представляют собой группу разнообразных по строению химических веществ, принимающих участие во многих реакциях клеточного метаболизма. Они не являются структурными компонентами живой материи и не используются в качестве источников энергии. Большинство витаминов не синтезируются в организме человека и животных, но некоторые синтезируются микрофлорой кишечника и тканями в минимальных количествах, поэтому основным источником этих весьма важных для процессов жизнедеятельности веществ является пища. Потребность человека и животных в витаминах неодинакова и зависит от таких факторов, как пол, возраст, влияние среды обитания. Некоторые витамины нужны не всем животным, так, например, L-аскорбиновая кислота необходима для человека, обезьяны, морской свинки. Вместе с тем для многих животных, способных ее синтезировать, аскорбиновая кислота не является витамином.

Витамины были открыты в конце XIX столетия во многом благодаря работам русских ученых Н. И. Лунина и В. В. Пашутина, впервые показавших необходимость для полноценного питания, кроме белков, углеводов, жиров, и еще каких-то неизвестных веществ. В 1912 г. польский ученый К. Функ, изучая компоненты, входящие в состав шелухи риса и предохраняющие от болезни бери-бери, а также полагая, что в их состав обязательно должны входить аминные группировки, предложил назвать эти неизвестные вещества витаминами, т. е. аминами жизни. В дальнейшем было установлено, что многие из них аминных групп не содержат, но термин «витамин» прижился в науке и практике. В природе

биосинтез витаминов осуществляется растениями и микроорганизмами, причем некоторые витамины принимают участие и в процессах биокатализа в растениях.

По мере открытия витаминов их обозначали буквами латинского алфавита и называли в зависимости от их биологического действия. Например, витамин А — аксерофтол (от лат. *ксерофтальмия* — глазное заболевание), витамин Е — токоферол (от лат. *токос* — деторождение, *ферро* — несущий) и т. д. (табл. 4). Помимо буквенной классификации применяется классификация витаминов, разделяющая их на две группы по признаку растворимости в воде или в жирах. Кроме того, существуют витаминоподобные вещества, например, убихинон, липоевая кислота, карнитин и др.

В ряде случаев в организм поступают предшественники витаминов, так называемые провитамины, которые в организме превращаются в активные формы витаминов. К провитаминам, в частности, относятся каротиноиды, широко распространенные в растительном мире. Большую группу провитаминов представляют стерины, при облучении ультрафиолетом переходящие в кальциферолы.

Таблица 4

Названия витаминов и суточная потребность человека в них

Буквенное обозначение	Химическое название	Физиологическое название	Суточная потребность человека, мг
<i>Водорастворимые</i>			
B ₁	Тиамин	Антиневритный	2.0
B ₂	Рибофлавин	Витамин роста	2.0
B ₃	Пантотеновая кислота	Антидерматитный	12.0
B ₅ (PP)	Никотиновая кислота и никотинамид	Антипелларгический	25.0
B ₆	Пиридоксин	Антидерматитный	2.0
B ₁₂	Цианокобаламин	Антианемический	0.003
C	Аскорбиновая кислота	Антицинготный	75
H	Биотин	Антисеборейный	0.15

Буквенное обозначение	Химическое название	Физиологическое название	Суточная потребность человека, мг
<i>Жирорастворимые</i>			
A	Ретинол	Антиксерофтальмический	2.5
D	Кальциферол	Антирахитический	0.025 (для детей) 0.0025 (для взрослых)
E	Токоферол	Антистерильный	15.0
K	Филлохинон	Антигеморрагический	0.25
Q	Убихинон	—	—

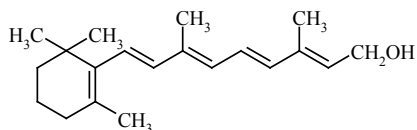
3.2. Жирорастворимые витамины¹

Витамин А (ретинол)

Витамин А был открыт Н. Друммондом в 1916 г. Этому открытию предшествовали наблюдения о наличии жирорастворимого фактора в пище, необходимого для нормального развития сельскохозяйственных животных. В дальнейшем было установлено, что имеется три витамина А: ретинол, или витамин А₁, неоретинол — стереоизомер А₁ и А₂. Этот витамин необходим не только животным, но и человеку, при его дефиците у человека появляются заболевания глаз — ксерофтальмия и гемеролапия. Витамины группы А содержатся только в животных продуктах, таких как печень, рыбий жир, сливочное масло и др. (табл. 5). В растительной пище содержатся каротиноиды, способные предупреждать А-авитаминоз. При поступлении в организм человека или животных они под влиянием фермента каротиназы превращаются в витамин А₁.

¹ В данном пособии рассматриваются все витамины, в том числе негетероциклического строения, поскольку в курсе «Биохимия» предусмотрена тема «Ферменты», для изучения которой нужен материал по всем витаминам.

Ретинол представляет собой непредельный одноатомный спирт, состоящий из β -ионового кольца, а также боковой цепи, содержащей два остатка изопрена и первичную спиртовую группу:



Ретинол (витамин А)

При отсутствии в пище витамина А в организме животного и человека развивается ряд специфических патологических изменений (А-авитаминоз): ослабление зрения (сумеречная или «куриная» слепота), поражение эпителиальных тканей (сухость, слущивание эпителия), в том числе роговицы глаза. Кроме того, при А-авитаминозе наблюдаются торможение роста и общее истощение организма. Сухость кожи и слизистых оболочек, способствующая проникновению в организм болезнетворных микробов, ведет к возникновению дерматитов, бронхитов и катаров дыхательных путей. Витамин А, предохраняющий от этих инфекционных заболеваний, относят поэтому к группе антиинфекционных витаминов.

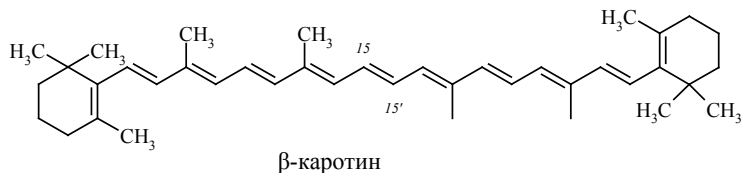
Таблица 5

**Содержание витамина А
в некоторых животных и растительных продуктах**

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень	250	Морковь	100
Яйцо куриное	100	Лук зеленый	45
Масло сливочное	75	Картофель	40
Молоко коровье	1.0	Лук репчатый	35

Источниками витамина А для человека являются рыбий жир, печень рыб и домашних животных, желток яйца, сливочное масло, зеленые части растений и красномякотные овощи (морковь, перец, томаты) (табл. 5). В двух последних витамин А содержится в виде провитамина, которым является β -каротин. Молекула β -каротина

распадается в кишечной стенке человека и животных с образованием двух молекул витамина A_1 .



Выяснена роль витамина А в поддержании остроты зрения: окисленная форма витамина А (ретиаль) в виде *цис*-изомера является простетической группой белка — опсина, образуя родопсин — основное светочувствительное вещество сетчатки (ретины) глаза. Структура фоторецепторного белка — родопсина и его расположение в мембране диска фоторецепторной клетки представлены на рис. 3.

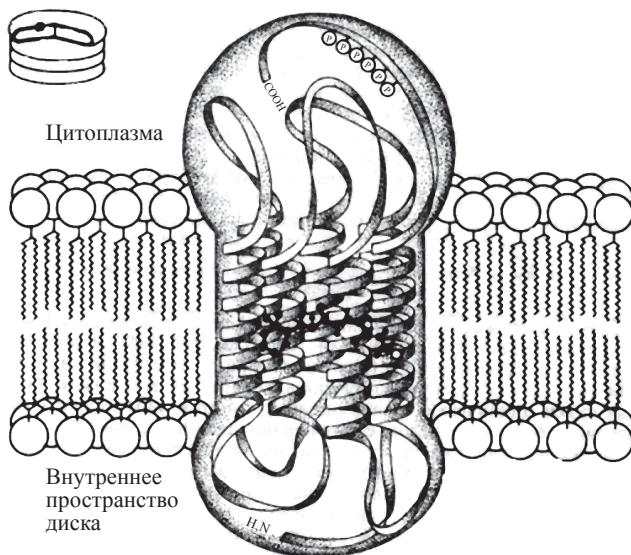
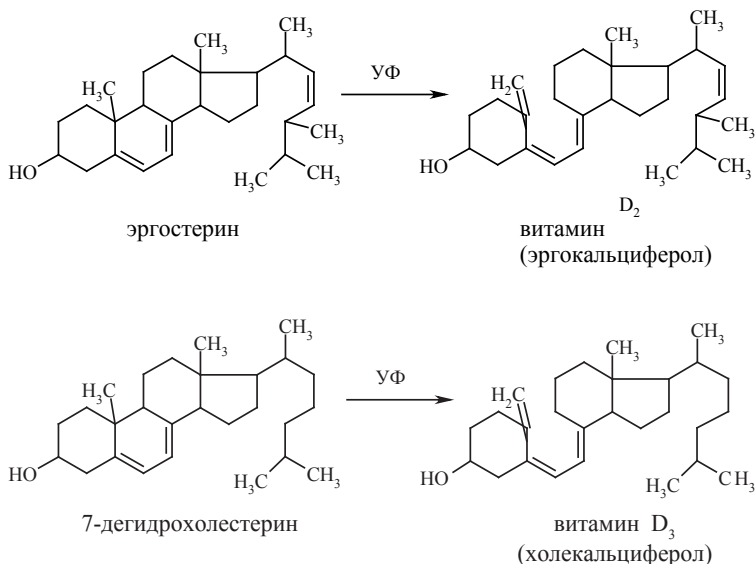


Рис. 3. Структура фоторецепторного белка родопсина и его положение в мембране диска фоторецепторной клетки [5]

Витамины группы D

Еще в XVII столетии было известно, что детское заболевание рахит излечивается некоторыми продуктами питания, в частности рыбьим жиром. Позднее ученые обнаружили влияние солнечного света на это заболевание. В 1924 г. было сформулировано заключение о том, что в пище под действием ультрафиолетового облучения происходит активация каких-то антирахитических факторов. Смеси этих веществ были выделены и идентифицированы как стеринны. И наконец, в 1932 г. А. Виндаус после облучения эргостерина из дрожжей получил индивидуальное вещество, обладающее антирахитическим действием и названное эргокальциферолом, или витамином D₂. Четыре года спустя из рыбьего жира был выделен препарат, названный витамином D₃, причем предшественником его является не эргостерин, а холестерин.



Подробнее строение и функции витаминов D рассмотрены в теме «Терпены и стероиды» [6].

При недостатке витамина D у детей развивается рахит — заболевание, связанное с нарушением обмена кальция и фосфора в организме. Гидроксилированные формы витамина D₃ способствуют минерализации тканей, а также нормальному функционированию паращитовидных желез.

Провитамины группы D широко распространены в природе. Особенно их много в печени рыб и животных. Другими продуктами, содержащими в большом количестве витамин D, являются сливочное масло, яйца, молоко (табл. 6).

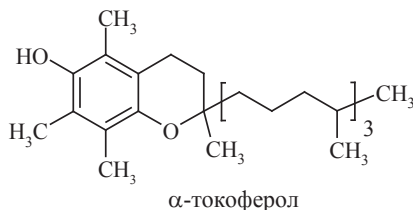
Таблица 6

Содержание витамина D в некоторых продуктах питания

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень скумбрии	1400	Печень быка	0.025
Печень камбалы	80	Яйцо куриное	0.05
Печень трески	3.0	Масло сливочное	0.03

Витамины группы E

В 1922 г. Г. Эванс и А. Бишо открыли жирорастворимый витамин, названный ими токоферолом (дословно — «способствующий родам»). Позднее он получил название витамина E. Будучи производным хромана, токоферол имеет следующую химическую формулу:

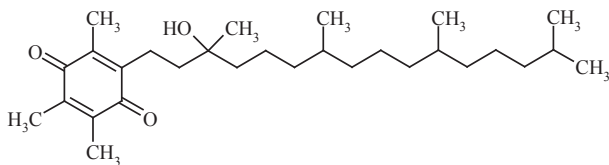


Имеется три группы токоферолов, отличающихся по степени метилирования хроманового ядра и биологической активности: α-токоферол, или 5,7,8-триметилтокол; β-токоферол, или

5,8-диметилтокол; γ -токоферол, или 5-монометилтокол. Наибольшей биологической активностью обладает α -токоферол, активность β -токоферола почти вдвое меньше.

Токоферолы представляют собой маслянистую жидкость, они термостабильны и хорошо растворимы в органических растворителях. Для токоферола характерна оптическая активность, обусловленная наличием асимметричного углеродного атома.

Механизм действия витамина Е в первую очередь связан с антиоксидантными свойствами. Предотвращая процесс пероксидного окисления липидов, этот витамин поддерживает целостность биологических мембран, структурным компонентом которых он является, реагируя с пероксидными радикалами липидов и при этом окисляясь до токоферилхинона, токоферолы обрывают цепи окисления.



α -токоферилхинон

Дефицит витамина Е приводит к нарушениям эмбриогенеза и репродуктивных органов. Недостаток токоферола является причиной дегенерации спинного мозга и легочной дистрофии. Витамины группы Е в большом количестве содержатся в растительных и животных маслах, пшенице, моркови, яйцах и молоке (табл. 7).

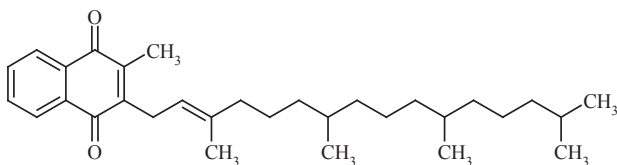
Таблица 7

Содержание витамина Е в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Растительное масло	20	Яйцо куриное	0.5
Маргарин	6.0	Морковь	0.45
Сливочное масло	2.1	Пшеница	1.1

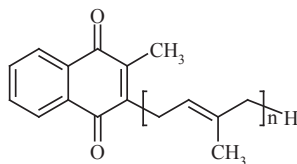
Витамины группы К

Витамины группы К обладают выраженным антигеморрагическим действием. Витамин К был впервые выделен из люцерны в лаборатории П. Каррера в 1939 г. Немного позже из рыбьей муки был получен геморрагический фактор со свойствами, отличными от витамина, выделенного из люцерны. Этот фактор получил название витамин К₂. Оба витамина являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона, в котором в третьем положении водород замещен на фитол или на изопреноидную цепь.



витамин К₁ или филлохинон (фитохинон)

Витамин К₂ существует в нескольких формах, в зависимости от длины изопреноидной цепи:

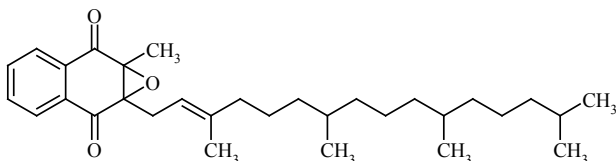


витамин К₂ или менахинон (n = 4,6,7)

Витамин К₁ (филлохинон) — вязкое маслянистое вещество желтого цвета, хорошо растворимое в органических растворителях. Витамин К₂ (менахинон) — кристаллический порошок желтого цвета с температурой плавления около 54 °С.

Витамин К является одним из регуляторов системы свертывания крови. Одним из этапов многостадийного процесса образования тромба является образование белка протромбина, который затем превращается в тромбин. Механизм этого превращения зависит от способности протромбина связывать ионы Ca(2+) при

помощи остатков гамма-карбоксиглутаминовой кислоты. Карбоксилирование последней в составе белка осуществляется микросомальной карбоксилазой, коферментом которого является 2,3-эпоксид — окисленная форма витамина К. Окисление протекает за счет внедрения кислорода в положение 2,3-нафтохинона.



эпоксид витамина К₁

Количества витамина К, поступающего с пищей и синтезируемого микрофлорой кишечника, вполне достаточно для предотвращения авитаминоза у здорового человека. При патологических состояниях, таких как нарушение всасывания жиров в кишечнике, заболевания печени и желчного пузыря, подавление микроорганизмов в кишечнике в результате антибиотикотерапии, может вызвать дефицит витамина К, который проявляется в кровоизлияниях, а в ряде случаев и в обильном кровотечении.

Источником витамина К₁ являются зеленые части растений. Из животных тканей и органов наиболее богатой витамином К является печень свиньи (табл. 8).

Таблица 8

Содержание витамина К₁ в некоторых пищевых продуктах

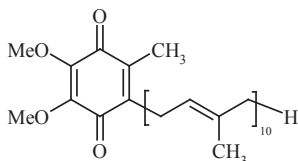
Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень свиньи	0.8	Морковь	3.2
Шпинат	4.4	Томаты	0.6

Витамин Q (убихинон)

В 1955 г. было открыто вещество, по строению близкое витаминам К и Е. Оно получило название «убихинон» или «коэнзим Q». Некоторые исследователи относят его к витаминам,

другие — к витаминоподобным жирорастворимым веществам, однако витаминная активность убихинона была доказана в опытах на многих видах животных. Убихиноны широко распространены в растительных, микробных и животных клетках. Правда, что касается последних, существует мнение, что боковая изопре-ноидная цепь синтезируется в животном организме, а хиноидная поступает с пищей.

Убихинон представляет собой растворимое в жирах масло желтого цвета с максимумом поглощения при 275 нм. Все убихиноны являются производными коэнзима Q₀ (2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинона).



КОЭНЗИМ Q₁₀

Убихиноны переносят электроны через липидные слои мембран. Они играют важную роль в процессах тканевого дыхания, являясь компонентами дыхательной цепи.

Витамин F

Витамин F — комплексный витамин, состоящий из незаменимых ненасыщенных жирных кислот: линолевой, линоленовой, арахидоновой. Линолевая и линоленовая кислоты входят в состав растительных и животных жиров, а арахидоновая кислота найдена только в животном жире.

Линолевая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Линоленовая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Арахидоновая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_4-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$

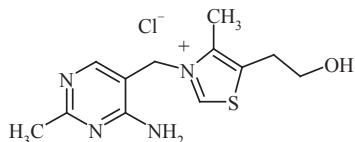
Ненасыщенные жирные кислоты являются предшественниками фосфолипидов, простагландинов, нейтральных жиров,

составными компонентами биологических мембран. Недостаток ненасыщенных жирных кислот в рационе приводит к болезням кожи, подавлению функций репродуктивных органов. Кроме того, при гиповитаминозе F у человека развивается гиперхолестеринемия и возникает склероз сосудов.

3.3. Водорастворимые витамины

Витамин B₁ (тиамин)

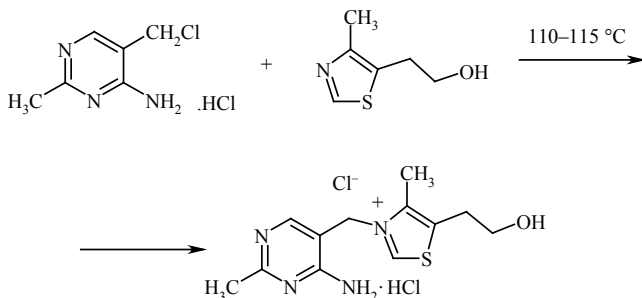
К. Функ в 1912 г. из отрубей риса получил частично очищенный тиамин, однако понадобилось еще около 15 лет для получения кристаллического витамина B₁. Кристаллы его бесцветные, горьковатые на вкус, хорошо растворимы в воде.



тиамин

В основе формулы витамина B₁ — тиазол и пиримидин, соединенные друг с другом метиленовой группой.

Промышленный синтез тиамина основан на конденсации 2-метил-4-амино-5-хлорметилпиримидина гидрохлорида с 4-метил-5-(гидроксиэтил)тиазолом:



$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH} + \text{NC}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \longrightarrow \\ \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{HCl}} \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2-\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl} \end{array}$$

NC=S + CC(=O)C(Cl)CCOC(=O)C > NaOH > CC1=C(C)SC=C1CCOC(=O)C > HCl > CC1=C(C)SC=C1CCO

Дефицит витамина В₁ приводит к блокированию реакций декарбоксилирования и накоплению избыточных количеств пировиноградной кислоты, что может привести к нейротоксикозам. Метаболические нарушения ведут к развитию различных патологических состояний, например болезни бери-бери. При этом заболевании имеют место патологии нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Кроме того, недостаток тиамина приводит к нарушениям водного обмена и функций кроветворения.

Тиамин найден как в растительных, так и в микробных клетках, особенно много его в зерновых культурах и дрожжах (табл. 9). Термическая обработка пищевых продуктов и различные пищевые добавки разрушают тиамин.

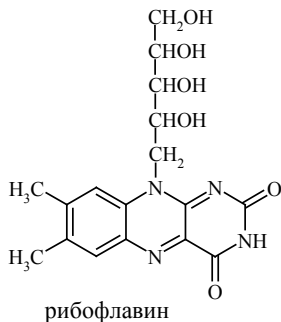
Таблица 9

Содержание витамина В₁ в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень быка	0.4	Злаковые растения	0.6
Мозг	0.2	Капуста	0.22
Яйцо куриное	0.3	Морковь	0.15

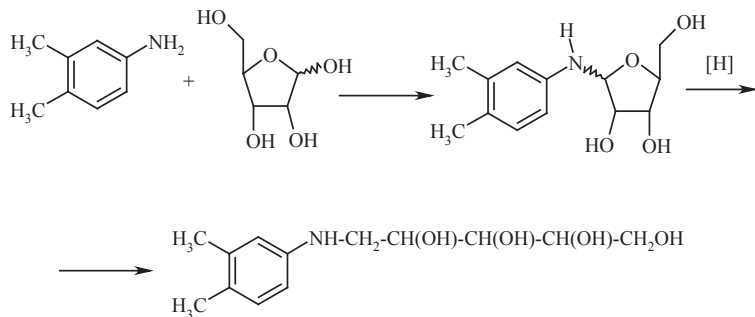
Витамин В₂ (рибофлавин)

Витамин В₂ впервые был выделен из молока и получен в кристаллическом состоянии Р. Куном в 1933 г. Вскоре была расшифрована его химическая формула; оказалось, что рибофлавин состоит из изоаллоксазина и спирта рибитола.

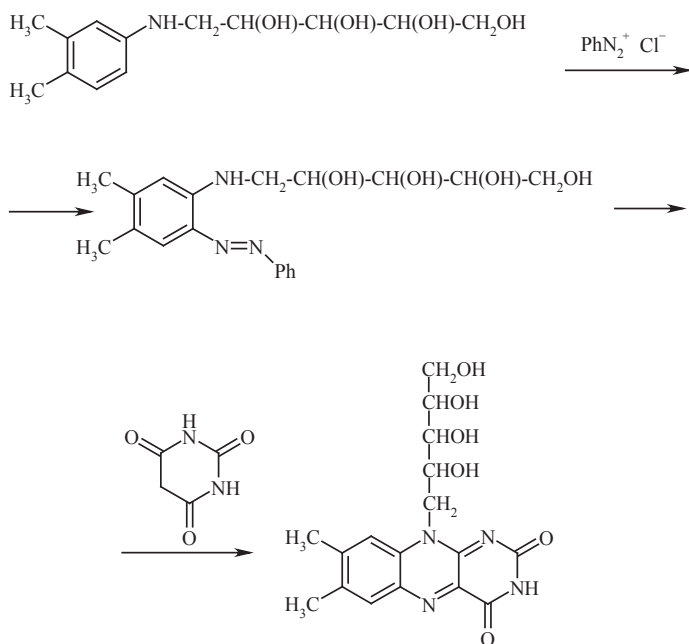


Рибофлавин кристаллизуется в виде игл желтого цвета с температурой плавления 290 °С. В отличие от витамина В₁ рибофлавин более термостабилен. Вместе с тем он весьма чувствителен к свету, под действием которого возможен его распад.

Синтез рибофлавина основан на использовании 3,4-ксилидина. Из 3,4-ксилидина получают 3,4-ксилидин-N-D-рибопиранозид, который восстанавливают до 3,4-ксилил-1-D-рибамина.



Далее осуществляют реакцию азосочетания рибамина с фенилдиазонийхлоридом и реакцию полученного азосоединения с барбитуровой кислотой. При этом формируется изоаллоксазиновый цикл, что завершает синтез рибофлавина.



Витамин В₂ в организме образует коферменты около 30 ферментов, осуществляющих перенос водорода на различные субстраты (этот вопрос буде рассмотрен в курсе «Биохимия»). Витамин В₂ принимает участие в механизмах зрения, являясь его своеобразным сенсibilизатором.

Недостаток витамина В₂ приводит к остановке роста организмов, мышечной слабости, воспалениям слизистой. Заболеваниями кожи, характерными для гиповитаминоза В₂, являются себорейный дерматит, облысение, нарушение эпителия кожи. Часто наблюдаются заболевания глаз, проявляющиеся в воспалении роговицы, кератитах. Авитаминоз В₂ является причиной образования катаракты и помутнения кристаллика.

Источником витамина В₂ являются растительные и микробные клетки. Животный организм не способен к синтезу рибофлавина и получает его или с пищей, или в результате синтеза кишечной микрофлорой. Рибофлавин в значительных количествах находится в таких пищевых продуктах, как печень, молоко, яйца, дрожжи, зерновые культуры (табл. 10).

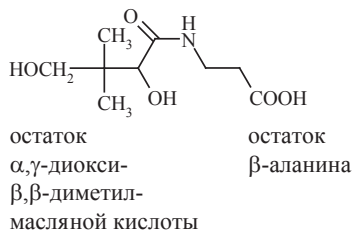
Таблица 10

Содержание витамина В₂ в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Коровья печень	1.5	Пшеница	0.3
Яйцо куриное	0.6	Капуста	0.2
Молоко	0.2	Морковь	0.05

Витамин В₃ (пантотеновая кислота)

Витамин В₃ был впервые идентифицирован Р. Вильямсом в 1933 г., он же 6 лет спустя получил его в кристаллическом состоянии. Пантотеновая кислота состоит из остатков D-α,γ-диокси-β,β-диметилмасляной кислоты и β-аланина и имеет химическую формулу



Наличие асимметрического углеродного атома обуславливает оптическую активность этого соединения, причем биологической активностью обладает только правовращающий D-изомер. Пантотеновая кислота является желтой маслянистой жидкостью с хорошей растворимостью в воде и этиловом спирте. Она легко гидролизуется по месту пептидной связи на β-аланин и пантоат.

Активной формой пантотеновой кислоты является коэнзим А, который будет рассмотрен в курсе «Биохимия».

Дефицит пантотеновой кислоты в крови людей является причиной развития периферического неврита. Кроме того, авитаминоз В₃ приводит к потере веса, повреждению кожи, облысению, а также нарушениям функций желудочно-кишечного тракта.

Пантотеновая кислота синтезируется микробными и растительными клетками. Наибольшее ее содержание найдено в печени, яичном желтке, дрожжах и картофеле (табл. 11).

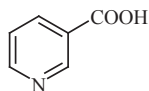
Таблица 11

**Содержание пантотеновой кислоты
в некоторых пищевых продуктах**

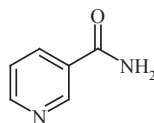
Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Яйцо куриное	100	Картофель	24
Печень	100	Пшеница	11
Рыба	46		

Витамин В₅ (РР, никотинамид, ниацин)

Открытие витамина РР связано с изучением пеллагры — заболевания кожи. Препаратом, обладающим лечебным действием при пеллагре, оказалась никотиновая кислота, которая в 1937 г. была отнесена к витаминам. Никотиновая кислота фактически является провитамином, а антипеллагрическим действием обладает ее амид.



никотиновая кислота



никотинамид

Кристаллы никотиновой кислоты представляют собой бесцветные иглы с температурой плавления 235 °С. Амид никотиновой кислоты также кристаллизуется в виде игл, но с температурой плавления 132 °С.

Никотинамид осуществляет биологические функции в составе коферментов НАД и НАДФ, которые будут рассмотрены в курсе «Биохимия».

Дефицит витамина РР приводит к развитию пеллагры, которая проявляется в виде различных дерматитов с обострением после солнечного воздействия. При пеллагре отмечены также нарушения функций пищеварения и нервной системы.

Большое количество витамина РР находится в рисовых и пшеничных отрубях, печени, дрожжах (табл. 12).

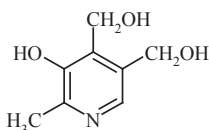
Таблица 12

Содержание витамина РР в некоторых пищевых продуктах

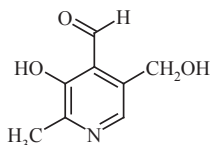
Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень	1800	Пшеница	180
Рыба	85	Картофель	14
Молоко	9	Морковь	5

Витамин В₆ (пиридоксин, пиридоксамин, пиридоксаль)

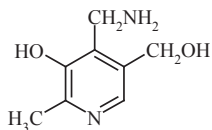
Витамин В₆ был открыт П. Дьерди в 1934 г., а через 4 года выделен в кристаллическом состоянии. Различают три индивидуальных вещества, обладающих свойствами витамина В₆: пиридоксамин, пиридоксин и пиридоксаль.



пиридоксол



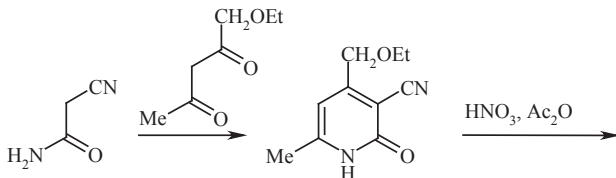
пиридоксаль

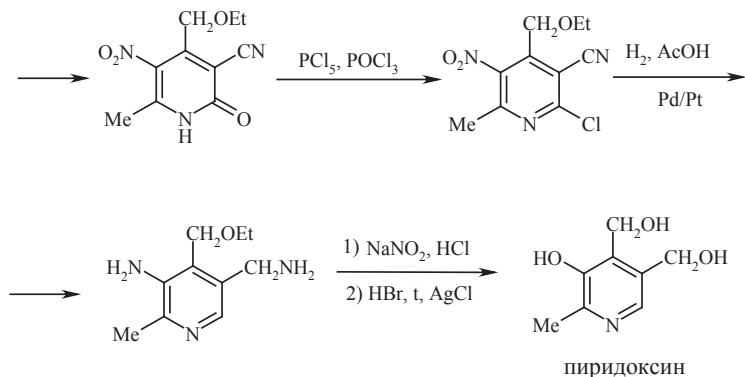


пиридоксамин

Кристаллы пиридоксамина бесцветные с температурой плавления 160 °С, хорошо растворимы в воде и некоторых органических растворителях. Аналогичными свойствами обладает и пиридоксаль. Кристаллы пиридоксина плавятся при температуре 195 °С и почти не растворяются в органических растворителях. Все три формы витамина В₆ легко превращаются друг в друга, однако наибольшую биологическую активность имеет фосфорилированная форма пиридоксала.

Синтез пиридоксина осуществляется методом *Гуареши*, который основан на использовании цианацетамида в качестве азотсодержащего соединения в конденсации с 1,3-дикарбонильными производными.





Основная функция витамина B_6 состоит в том, что он в составе различных ферментов принимает участие в метаболизме аминокислот. Его активная форма — фосфопиридоксаль — входит в состав аминотрансфераз, катализирующих перенос аминогрупп ряда аминокислот.

Признаком авитаминоза B_6 являются кожные заболевания (эритемы, эдемы), нарушения центральной нервной системы и кроветворения. Дефицит витамина B_6 у человека проявляется более отчетливо в младенческом возрасте и сопровождается конвульсиями и эпилептическими припадками.

Витамин B_6 синтезируется растительными и микробными клетками. Наибольшее количество его в печени, яйцах, дрожжах, моркови (табл. 13).

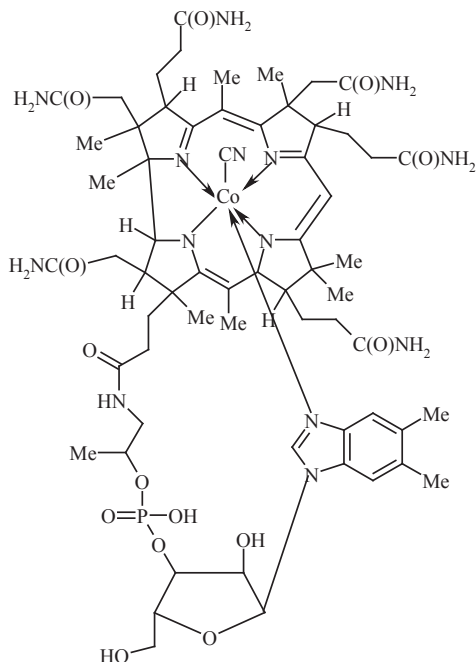
Таблица 13

Содержание витамина B_6 в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Яйцо куриное	10	Пшеница	2.0
Молоко коровье	7	Морковь	3.2
Печень	0.85		

Витамин В₁₂ (цианкобаламин)

Впервые витамин В₁₂ был получен в кристаллическом состоянии в 1948 г. Е. Рикетсом и Е. Смитом. Кристаллы его темно-красного цвета, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Витамин В₁₂ чувствителен к действию света, при световом воздействии превращается в оксикобаламин. В 1972 г. впервые был осуществлен полный химический синтез цианкобаламина.



Цианокобаламин является металлопорфирином, которые будут рассмотрены в разделе «Порфирины». Витамин В₁₂ участвует в различных биохимических реакциях, вовлекается в процесс образования форменных элементов крови, а также в обмен жиров в качестве протектора КоА.

Витамин В₁₂ содержится в печени быка и рыбе (табл. 14). Недостаток витамина В₁₂ приводит к развитию анемии.

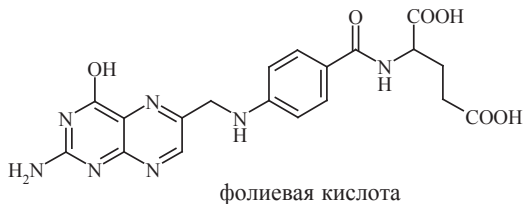
Таблица 14

Содержание витамина В₁₂ в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень быка	1.2	Рыба	0.12
Сердце	0.5	Яйцо куриное	0.015

Витамин В_с (фолиевая кислота, фолацин)

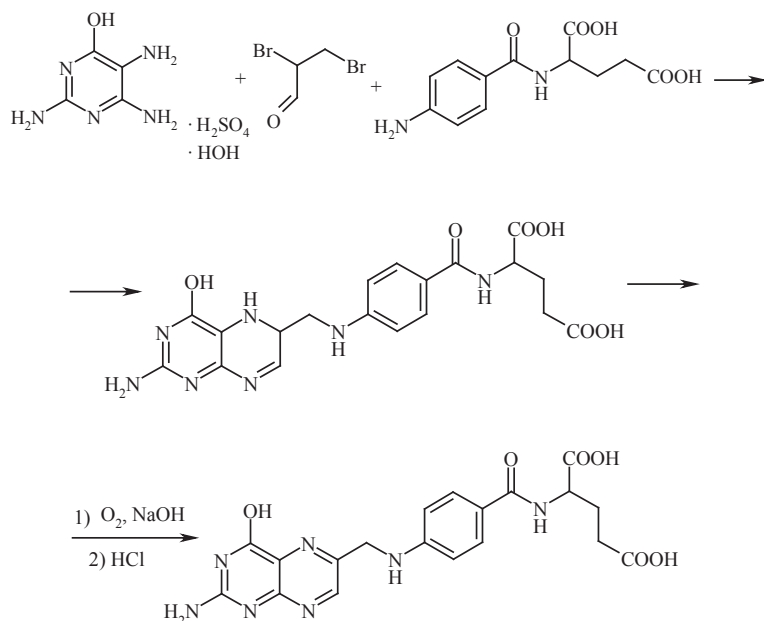
В 1940 г. Н. Хоган и А. Перро показали, что у цыплят, выращиваемых на искусственной диете, развивается анемия, которая происходит при полноценном питании. Через год был выделен витамин, являющийся фактором, предотвращающим это заболевание. Он был назван витамином В_с или антианемическим витамином. Оказалось, что это группа производных птеридинов, одним из которых является фолиевая кислота, состоящая из трех блоков: птерина, *m*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты.



Фолиевая кислота представляет собой кристаллы светло-желтого цвета, плохо растворимые в воде. Фолиевая кислота и другие производные птеридинов объединены общим названием — «фолацин».

В основе синтеза фолиевой кислоты лежит трехкомпонентная реакция конденсации двух нуклеофильных фрагментов — сернокислой соли 2,5,6-триамино-4-гидроксипиримидина и N-(*p*-аминобензоил)-глутаминовой кислоты с электрофильным

треуглеродным фрагментом, в качестве которого используется 2,3-дибромпропионовый альдегид:



Основная биохимическая функция витамина B_C в составе кофермента тетрагидрофолиевой кислоты связана с переносом одноуглеродных фрагментов (формил, оксиметил, метенил, метил, метил, формимино) различных метаболитов (эти процессы будут рассмотрены в курсе «Биохимия»).

Витамин B_C играет важную роль в обмене белков и нуклеиновых кислот. Авитаминоз витамина B_C у многих видов животных и человека вызывает анемию, проявляющуюся в уменьшении числа эритроцитов и лейкоцитов. Недостаток фолиевой кислоты приводит к замедлению скорости синтеза нуклеиновых кислот в клетках костного мозга. Большая часть необходимого для процессов жизнедеятельности витамина B_C синтезируется микрофлорой кишечника, и факторы, подавляющие ее развитие (недостаток

белковой пищи, антибиотики, сульфамидные препараты), косвенно могут быть причиной развития макроцитарной анемии.

Фолиевая кислота и родственные соединения синтезируются микробными и растительными клетками. Основными источниками фолатов являются дрожжи, бобовые растения, салат, капуста (табл. 15).

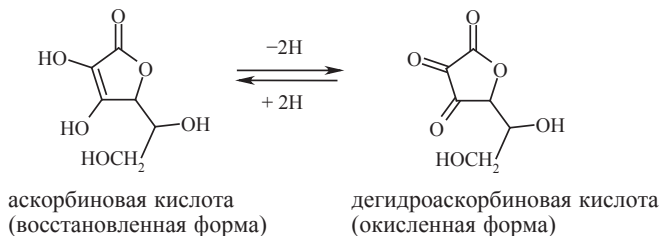
Таблица 15

**Содержание фолиевой кислоты
в некоторых пищевых продуктах**

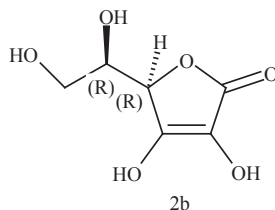
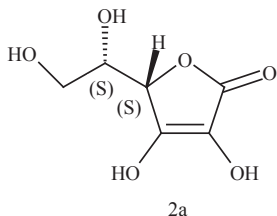
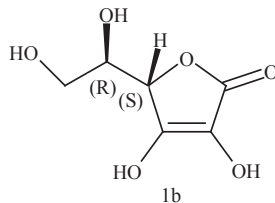
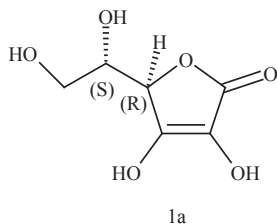
Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Дрожжи	14.0	Зеленый лук	0.10
Фасоль	1.5	Черная смородина	0.15
Петрушка	1.16	Печень свиньи	1.5

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Открытие витамина С связано с лечением цинги — заболевания, обусловленного дефицитом свежих овощей в пищевом рационе. Еще в конце XIX в. В. В. Пашутин опроверг мнение ряда врачей о том, что цинга является инфекционным заболеванием, и отметил эффективное целебное действие полноценной диеты, содержащей лимоны, свежий картофель, капусту, чеснок и другие овощи (табл. 16). Это навело ученых на мысль о наличии в этих пищевых продуктах особого антицинготного витамина. Такой витамин был идентифицирован и получил название витамина С. Оказалось, что многие животные (жвачные, крысы, птицы) способны синтезировать аскорбиновую кислоту, другие — морские свинки, обезьяны — получают ее только с пищей. К млекопитающим, не способным синтезировать витамин С, относится и человек. Витамин С в кристаллическом виде был получен С. Зильва, а затем А. Сент-Дьерди в 1923 г. Бесцветные кристаллы его имеют температуру плавления около 190 °С, они хорошо растворимы в воде и почти не растворяются в органических растворителях.



Из-за наличия двух асимметрических атомов существуют четыре диастереомера аскорбиновой кислоты. Две условно именуемые L- и D-формы хиральны относительно атома углерода в фурановом кольце, а изо-форма является D-изомером по атому углерода в боковой этиловой цепи. L-изоаскорбиновая, или эри-торбовая, кислота используется в качестве пищевой добавки E315.



Оптические изомеры аскорбиновой кислоты:

1a — L-аскорбиновая кислота, 2a — L-изоаскорбиновая кислота,
1b — D-аскорбиновая кислота, 2b — D-изоаскорбиновая кислота

Наиболее активным природным стереоизомером аскорбиновой кислоты является L-аскорбиновая кислота. D-аскорбиновая кислота, второй изомер, встречающийся в природе, является антагонистом витамина С, проявляя авитаминоподобные свойства. (Авитамины — вещества, подавляющие активность или конкурирующие с витаминами, что приводит к нарушениям биосинтеза ферментов и другим нарушениям естественного метаболизма.) Для взрослого здорового человека суточная потребность в витамине С (L-аскорбиновой кислоте) составляет от 70 до 100 мг. При нагрузках на организм возникает дополнительная потребность.

Обратимое окисление аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую кислоту вносит существенный вклад в формирование окислительно-восстановительного потенциала клеток. Известно об участии витамина С в синтезе коллагена — белка кожи.

Основными признаками С-авитаминоза являются нарушения белкового обмена, особенно фибриллярных белков. В результате возможны изменения межклеточных взаимодействий, патологическое увеличение проницаемости сосудов, кровоточивость десен, разрушение и выпадение зубов.

Таблица 16

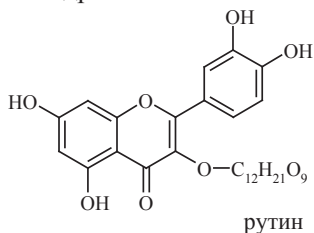
Содержание витамина С в некоторых растениях

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Шиповник	2100	Клюква	100
Облепиха	500	Капуста	70
Черная смородина	300	Картофель	30
Перец красный	250	Помидоры	25
Хрен	200		

Витамины группы Р (биофлавоноиды)

Витамин Р представляет собой группу биофлавоноидов, нормализующих проницаемость сосудов, т. е. обладающих сходным с витамином С биологическим действием. Один из них был впервые выделен А. Сент-Дьерди в 1936 г. из кожуры лимона и получил название «рутин». Другие биофлавоноиды, а их более 100, как

и рутин, являются производными флавона и по структуре незначительно отличаются друг от друга. К ним относятся геспердин, кумарины, антоцианы и др.



Подобно аскорбиновой кислоте биофлавоноиды участвуют в регуляции синтеза коллагена. Они ингибируют фермент гиалуронидазу, что приводит к стабилизации межклеточной соединительной ткани и стенок сосудов. Недостаточность витамина Р сопровождается ломкостью сосудов, мелкими внутрикожными кровоизлияниями, кровоточивостью десен. Гиповитаминоз сопровождается мышечными болями, общей слабостью и быстрой утомляемостью.

Биофлавоноиды содержатся только в растительных клетках (табл. 17).

Таблица 17

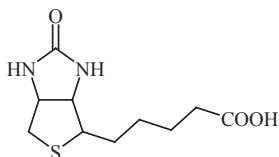
Содержание рутина в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мг/100 г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мг/100 г
Шиповник	680	Клюква	330
Апельсины	500	Петрушка	157
Лимоны	500	Морковь	100
Виноград	430	Картофель	36

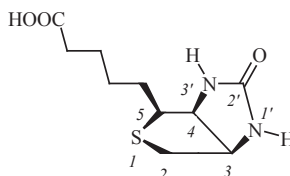
Витамин Н (биотин)

Еще в начале XX в. было найдено вещество, стимулирующее рост дрожжей. Оно было названо биотином. В 1936 г. Р. Кегль выделил из яичного белка и получил биотин в кристаллическом состоянии. В 1939–1940 гг. вышла серия работ П. Гиорги, посвященная

пищевому фактору, необходимому для защиты от токсического действия сырого яичного белка, а также от дерматита. Этот фактор оказался витамином, который был назван витамином Н. Структура его была идентифицирована в 1942 г. А. Дю Виньо. Биотин хорошо растворим в спирте и воде. Молекула биотина состоит из имидазольного и тиофенового колец, боковая же цепь представлена остатком валерьяновой кислоты.



биотин



Из 8 оптических изомеров и 4 рацематов биологической активностью обладает только (+)-биотин, пространственная структура которого показана выше.

Биотин, связываясь с апоферментами, образует ряд активных карбоксилаз. Витамин Н принимает участие в синтезе пуринов, играет важную роль в обмене жирных кислот.

Таблица 18

Содержание биотина в некоторых пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина, мг/100 г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мг/100 г
Печень говяжья	200	Зеленый горошек	35
Яйца куриные (желток)	30	Шампиньоны	16
Молоко	40	Лук зеленый	28
Бобы соевые	60	Капуста цветная	17

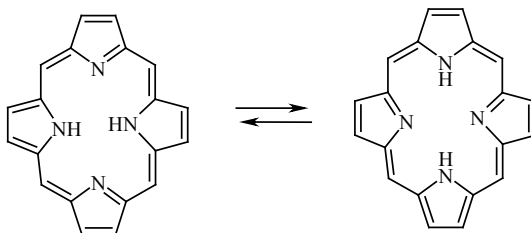
Недостаточность витамина Н проявляется в депигментации шерсти у животных. Развитие авитаминоза Н связано с воспалением кожи, выпадением волос, появлением экссудативного дерматита, параличом.

Биотин находится в продуктах растительного и животного происхождения (табл. 18).

4. ПОРФИРИНЫ

4.1. Строение порфина

Порфин был впервые синтезирован Э. Г. Фишером, за эту работу в 1930 г. Фишер получил Нобелевскую премию. Порфин является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл представляет собой сопряженную систему из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленные пары электронов атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина, для которого характерно наличие двух таутомерных форм:

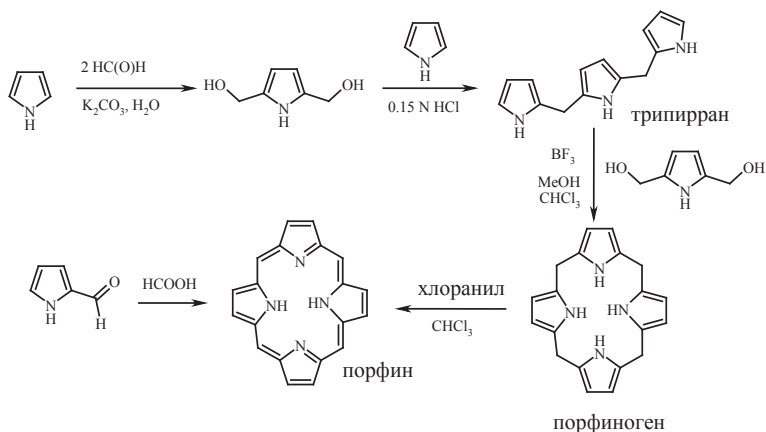


Четыре атома углерода, связывающих пиррольные циклы, называют мезоуглеродными атомами.

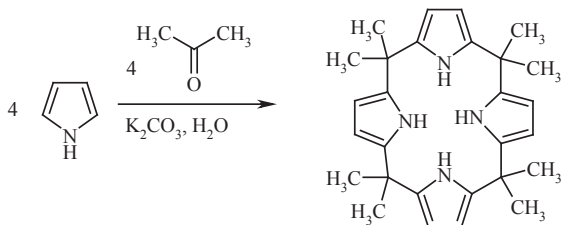
Порфины, имеющие заместители в пиррольных фрагментах, называются порфиринами. Часто заместители в порфинах содержат кратные связи, способные вступать в сопряжение с ароматической системой макроцикла и тем самым увеличивать область делокализации π -электронного облака. Примером порфина может служить входящий в состав гемоглобина крови протопорфирин, пиррольные ядра которого в качестве заместителей содержат метильные, винильные и β -карбоксиэтильные группы.

4.2. Методы получения порфиринов

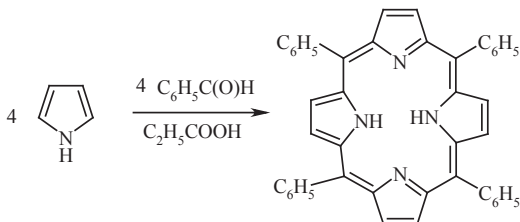
Реакция пиррола с формальдегидом в присутствии карбоната калия приводит к образованию продукта бис-гидроксиметилирования. Последний в разбавленной кислоте превращается в трипирран, реакция которого с бис(гидроксиметил)-пирролом приводит к образованию порфиногена, который может быть окислен до порфина. При взаимодействии пиррол-2-альдегида с муравьиной кислотой с небольшим выходом образуется макрогетероциклическая система — порфин.



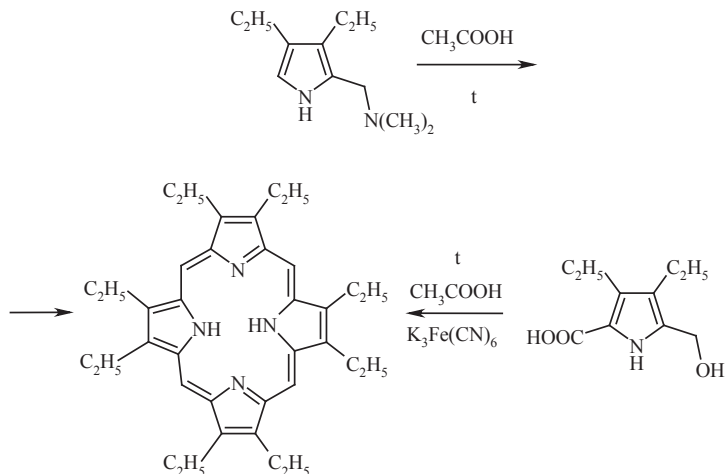
В реакции ацетона с пирролом с высоким выходом выделяют циклический тетрамер.



Взаимодействием пиррола с ароматическими альдегидами получают тетраарилзамещенные порфирины.



Порфирины можно также получить самоконденсацией монопирролов, содержащих в положении 2 группу CH_2X , где $\text{X} = \text{Ac}$, OH , Cl , Br , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, например:

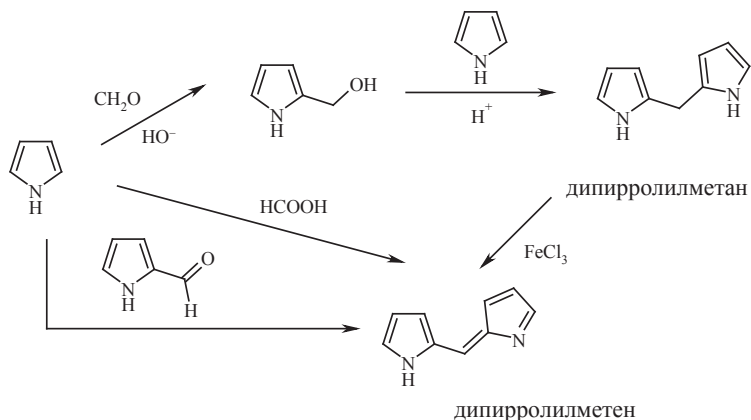


4.3. Дипирролилметановые и дипирролилметеновые системы — интермедиаты в синтезе порфиринов

Простейшими конденсированными соединениями пиррола являются дипирролилметаны, впервые полученные А. Пикте и Т. Риллером в 1907 г. Реакция получения заключалась

в конденсации пирролкалия с хлористым метиленом под давлением с образованием α,α' -дипирролилметана. Методика была упрощена Колачичи, который вместо хлористого метилена применил формальдегид. Реакция пирролкалия с формальдегидом легко протекает в условиях кислого катализа без образования побочных N-замещенных производных.

При взаимодействии пиррола с формальдегидом в щелочной среде происходит оксиметилирование по положению 2. В кислой среде образующееся первоначально оксиметильное производное реагирует со второй молекулой пиррола, приводя к дипирролилметану. Последний окисляется хлорным железом в дипирролилметен, который может быть получен также конденсацией пиррола с муравьиной кислотой или с 2-формилпирролом.

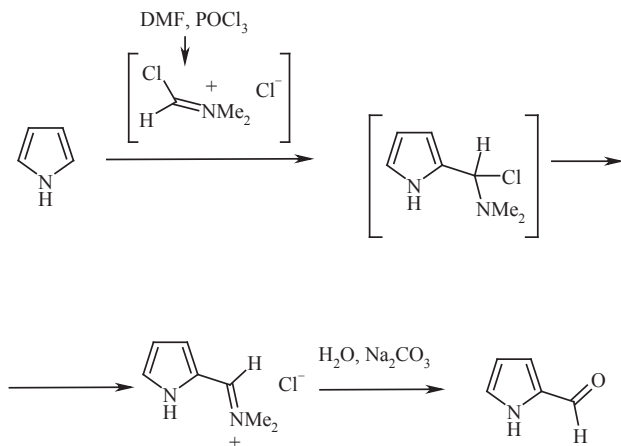


Поскольку один из важнейших методов синтеза дипирролилметана заключается в использовании пиррол-2-карбальдегида, необходимо рассмотреть синтетические подходы к этому интермедиату.

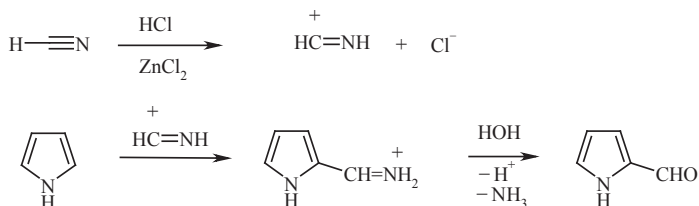
Формилирование пиррола с использованием диметилформида и фосфорилхлорида нашло широкое применение. Фактически действующей электрофильной частицей в этом процессе

служит N,N-диалкилхлорметилениминиевый катион. В данном случае при наличии у атома азота пиррола объемного заместителя наблюдается обращение свойственной пирролу региоселективности: так, формилирование N-третилпиррола приводит к смеси α - и β -формилпроизводных в соотношении 1 : 2,8, в то время как при трифторацетиловании такого производного пиррола образуется исключительно β -изомер. Использование объемной N-силильной группы и последующее ее удаление позволяют получать 3-ацилпирролы. Электрофильная частица, образующаяся при взаимодействии диметилформаида с фосфорилхлоридом, достаточно объемна, что способствует увеличению доли продукта формилирования по β -положению в случае N-замещенных пирролов.

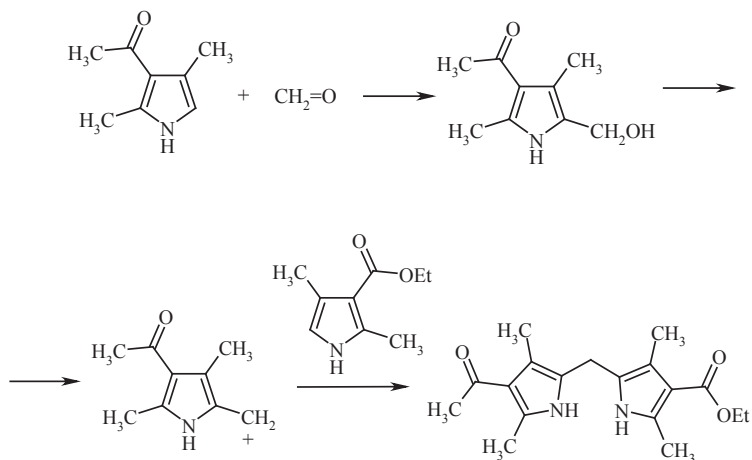
реакция Вильсмейера



Другой метод получения пирролальдегида состоит в использовании реакции Гаттермана. В этой реакции электрофильная частица возникает при взаимодействии HCN и HCl в присутствии ZnCl₂:

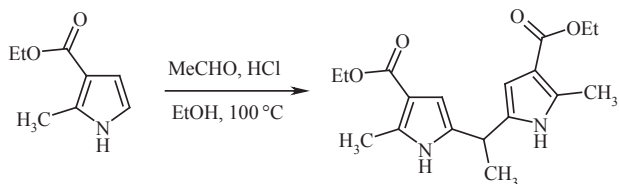


Хотя формальдегидная конденсация обычно ведет к симметричным дипирролилметанам, ее можно провести таким образом, чтобы основным продуктом были несимметричные соединения. Хлорметилирование пиррола, содержащего ацильные группы в положении 4, представляет собой сходный по механизму процесс.

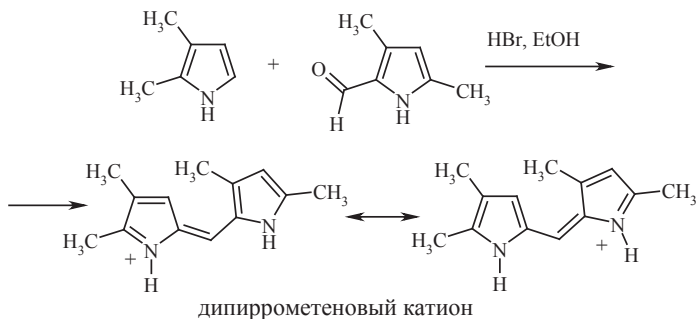


Дипирролилметаны удобно получать в том случае, если вовлекаемый в реакцию пиррол содержит электрооакцепторную группу и только одно свободное α -положение. Дипирролилметаны образуются в результате атаки на первоначально образующийся 2-алкилиденпирролиний-катион второй молекулы пиррола.

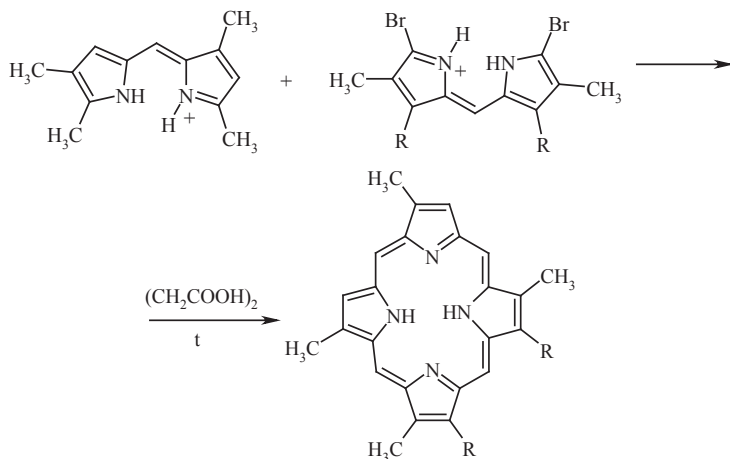
Известны также синтезы дипирролилметанов из 2,3-дизамещенных пирролов и ацетальдегида.

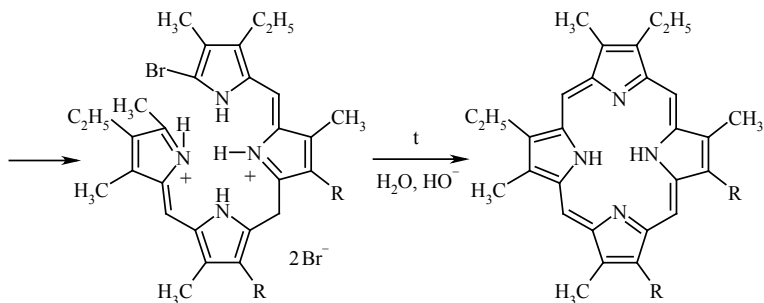
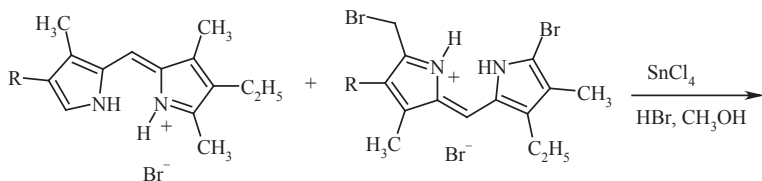
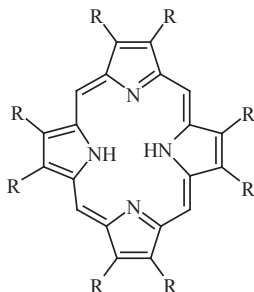
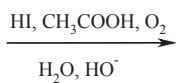
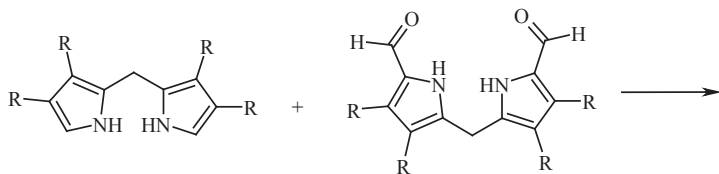


Конденсация пиррола с пирролилальдегидами приводит к образованию мезомерного дипиррометенового катиона, играющего ключевую роль в синтезе порфиринов.



Синтез порфиринов может быть успешно проведен конденсацией дипиррилметеновых и дипиррилметановых систем:

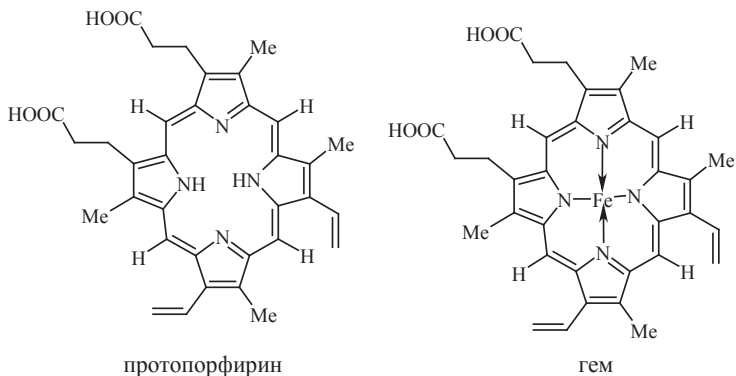




4.4. Важнейшие металлопорфирины

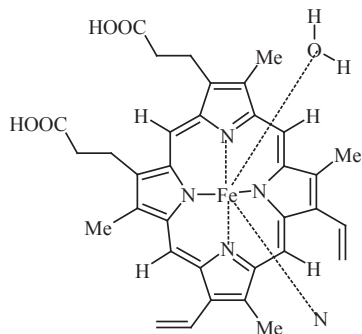
При взаимодействии с солями металлов порфирины образуют металлопорфирины, наиболее важный из которых — гем, или ферропротопорфирин.

В состав крови входит гемоглобин — вещество, состоящее из двух фрагментов, связанных между собой водородными связями. Один из этих фрагментов — белок глобин, другой, гем, координационное соединение порфирина с железом (2+). При действии соляной кислоты гем отделяется от глобина, ион Fe^{2+} в его составе окисляется до Fe^{3+} и гем превращается в гемин.



Хотя формула протопорфирина записана с обозначением двойных связей, в действительности π -электроны в порфиновом кольце делокализованы и оно имеет симметричную структуру. Два атома водорода NH-связей могут переходить к атомам азота других колец, что сопровождается соответствующим перераспределением двойных связей.

Координационное число железа в составе гема равно 6, причем четыре связи заняты азотами пиррольных колец, пятая связывает гем с белком, а шестая занята тем или иным лигандом.



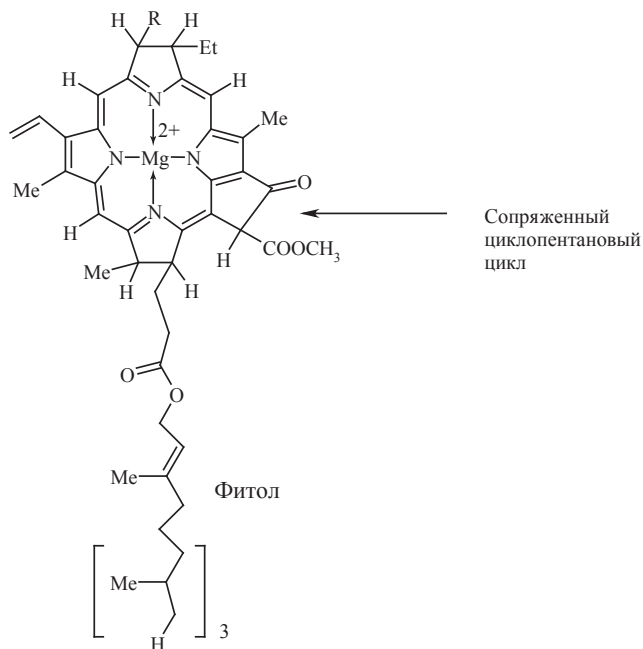
Роль гемоглобина в организме заключается в переносе кислорода из легких по всем тканям. При этом кислород образует лабильное координационное соединение с железом гема, которое и является поставщиком кислорода в ткани. Если во вдыхаемом воздухе содержится окись углерода, то она тоже образует с гемом комплекс аналогичного строения, но значительно более прочный, чем с кислородом, вследствие чего гемоглобин перестает переносить кислород и человек погибает от удушья. Аналогичным образом действуют и пары синильной кислоты, правда, в этом случае ингибируются ферменты, отвечающие за клеточное дыхание, в состав которых входит фрагмент гема.

Интересно отметить, что структуры типа гема функционируют не только в организме теплокровных животных, но также и пресмыкающихся и моллюсков, только вместо железа в качестве центрального иона может выступать кобальт. Это приводит к тому, что такая кровь имеет голубой («дворянский») цвет.

Подобные структуры функционируют и в дыхательных системах растений в составе хлорофилла. В этом случае центральным ионом является ион магния, и этот комплекс имеет зеленый цвет.

Во всех фотосинтезирующих организмах центральным процессом является поглощение квантов солнечного света, которое осуществляется основным фоточувствительным пигментом — х л о р о ф и л л о м. Ниже приведена структура хлорофиллов *a* и *b* (хлорофилл *a*, если $R = CH_3$; хлорофилл *b* — $R = CHO$). Зеленые

растения и зеленые водоросли содержат обе формы хлорофилла, а фотосинтезирующие бактерии — хлорофилл *a*, отличающийся от хлорофиллов *a* и *b* растений и называемый бактериохлорофиллом.



Хлорофилл имеет планарную циклическую тетрапиррольную структуру, напоминающую структуру гема. Молекула хлорофилла отличается от гема следующим:

- в хлорофилле металлом, связанным координационными связями с тетрапиррольной структурой, является магний в виде ионов $Mg(2+)$, а не железа;
- активность хлорофиллов не зависит от связи с белком;
- хлорофиллы содержат характерные боковые группировки: спирт фитол и конденсированное цикlopentanовое кольцо. Гидрофобный, 20-углеродный спирт фитол обеспечивает присоединение молекулы хлорофилла к мембране тилакоидов.

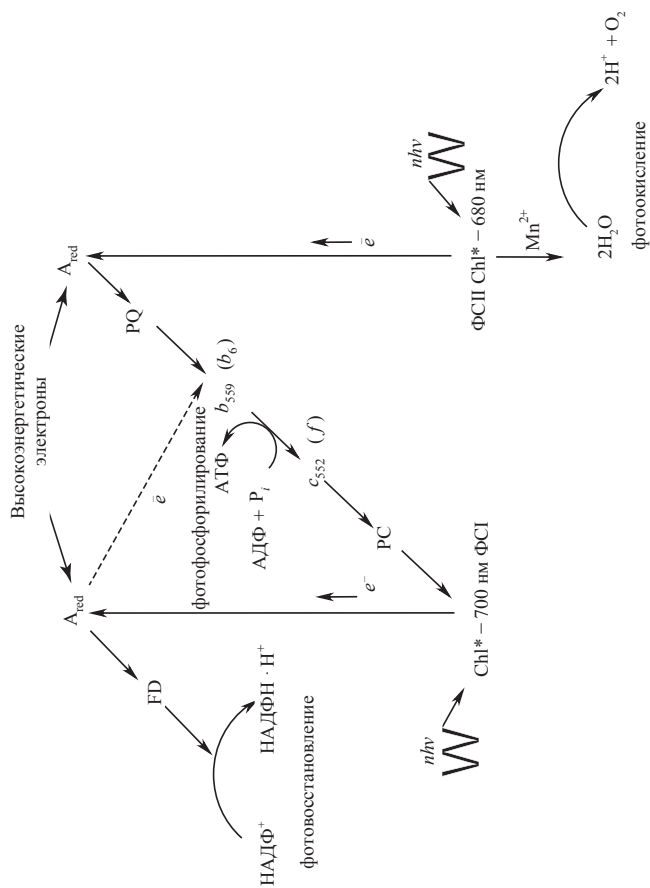


Рис. 4. Z-Схема потока электронов в модели двух фотосистем (ФС I и ФС II):

FD — ферредоксин; PQ — пластохинон; PC — пластоцианин; b_{559} (b_6) и c_{552} (f) — цитохромы; Chl^* — электронно-возбужденный хлорофилл; A_{red} — восстановленный акцептор электронов; пунктиром показан механизм циклического фосфорилирования [7]

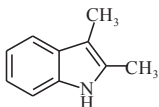
В 50-х гг. XX столетия Р. Эмерсон предположил, что зависящая от света фаза фотосинтеза содержит две отдельные фотосистемы, причем обе они должны активироваться для достижения максимальной эффективности световых реакций. Фотосистема I (ФС I) содержит в основном хлорофилл *a*, поглощающий при 700 нм, а фотосистема II (ФС II) — хлорофилл, поглощающий при 680–683 нм. Поглощение кванта света переводит хлорофилл-700 в электроновозбужденное состояние, в нем происходит разделение зарядов за счет присутствия рядом с возбужденным хлорофиллом вспомогательных пар окислитель-восстановитель, при этом возбужденный хлорофилл превращается в катион-радикал [7]. Высокоэнергетические электроны из восстановленного акцептора (A_{red}), образованного в ФС I, восстанавливают железосерный негемовый белок ферредоксин (FD), который принимает участие в восстановлении НАДФ⁺. В фотосистеме II за возбуждением молекулы хлорофилла следует передача возбужденного электрона на пару окислитель-восстановитель реакционного центра ФС II. При этом образуются катион-радикал хлорофилла и сильный окислитель, который принимает участие в окислении одной молекулы H_2O до O_2 , а электроны воды восстанавливают A_{ox} до A_{red} . Важную роль в окислении H_2O в реакционном центре ФС II играют ионы марганца, выполняя, по-видимому, роль пары окислитель-восстановитель (рис. 4).

Еще одно важное вещество, в состав которого входит порфириновый фрагмент с координированным ионом кобальта, — ко б а л а м и н или в и т а м и н B_{12} — был рассмотрен в разделе «Витамины».

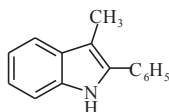
ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

Задача 1. Напишите схемы синтеза следующих производных индола из бензола:

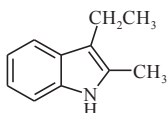
1)



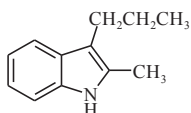
2)



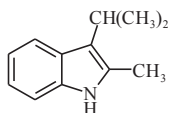
3)



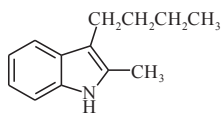
4)



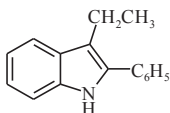
5)



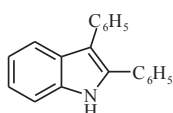
6)



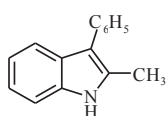
7)



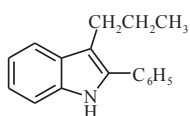
8)



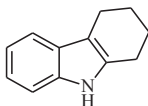
9)



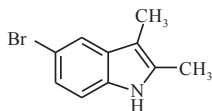
10)



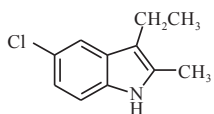
11)



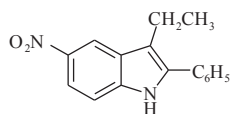
12)



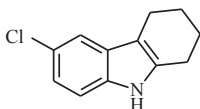
13)



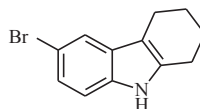
14)



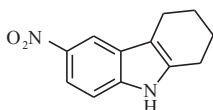
15)



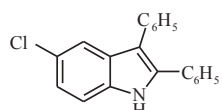
16)



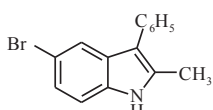
17)



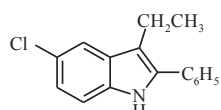
18)



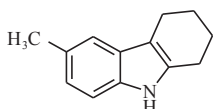
19)



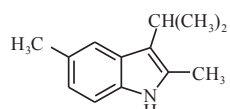
20)



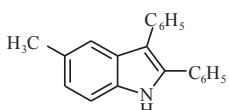
21)



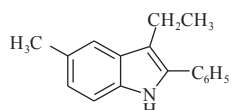
22)



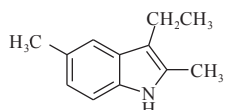
23)



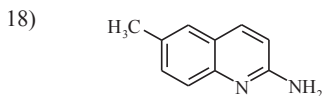
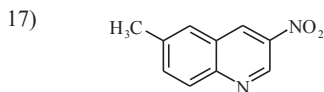
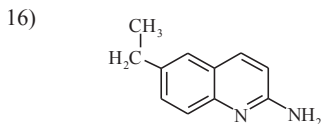
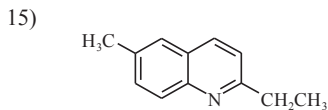
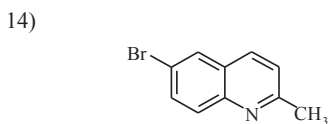
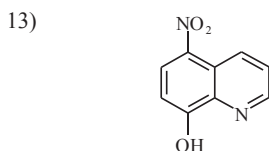
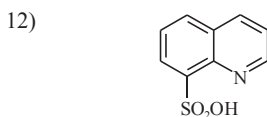
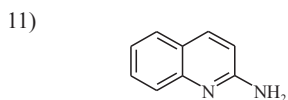
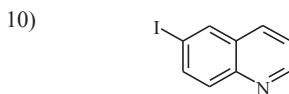
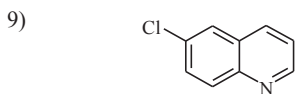
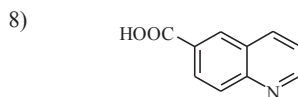
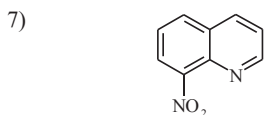
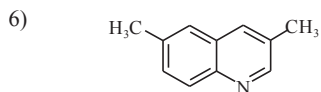
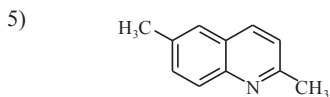
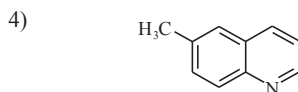
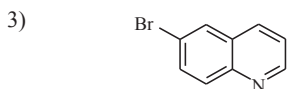
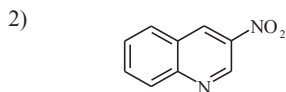
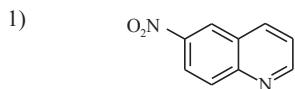
24)



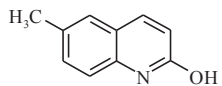
25)



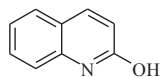
Задача 2. Напишите схемы синтеза следующих производных хинолина из бензола:



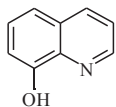
19)



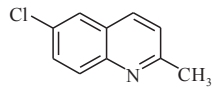
20)



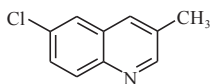
21)



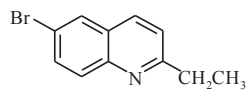
22)



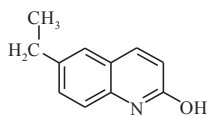
23)



24)



25)



Задача 3. Осуществите превращение:

- 1) Бензол \rightarrow хиноксалин
- 2) Нитробензол \rightarrow 2,3-диметилхиноксалин
- 3) Анилин \rightarrow 2-метил-3-этилхиноксалин
- 4) Бензол \rightarrow 2,3-диэтилхиноксалин
- 5) Анилин \rightarrow 2-бензилбензимидазол
- 6) Фенол \rightarrow 2-метилбензоксазол
- 7) Фенол \rightarrow 2-этилбензоксазол
- 8) Фенол \rightarrow 2-бензилбензоксазол
- 9) Нитробензол \rightarrow бензимидазол
- 10) Анилин \rightarrow 2-метилбензимидазол
- 11) Анилин \rightarrow 2-этилбензимидазол
- 12) Анилин \rightarrow 2-фенил-3-метилендол
- 13) Нитробензол \rightarrow 2-метил-3-этилендол
- 14) Пиридин \rightarrow 2-ацетиламинопиридин
- 15) Пиридин \rightarrow 4-нитропиридин
- 16) Пиридин \rightarrow 4-хлорпиридин
- 17) Пиридин \rightarrow 4-бромпиридин
- 18) Бензол \rightarrow хиноксалиндиоксид
- 19) Нитробензол \rightarrow хиноксалиндиоксид
- 20) Анилин \rightarrow хиноксалиндиоксид
- 21) Анилин \rightarrow 2-изопропилбензимидазол
- 22) Нитробензол \rightarrow 2-бромбензимидазол
- 23) Фенол \rightarrow бензоксазол
- 24) Нитробензол \rightarrow 2-пропилбензимидазол
- 25) Бензол \rightarrow 2-бетилбензимидазол

Задача 4. Напишите схему синтеза лекарственного препарата, укажите все интермедиаты, условия, тип механизма на каждой стадии. Вычислите расход реагентов на 1 кг препарата, если каждая химическая стадия протекает с выходом 80 %².

- 1) Кофеин
- 2) Теофиллин
- 3) Теобромин
- 4) Пиридоксин
- 5) Фолиевая кислота
- 6) Рибофлавин
- 7) Сульфодиметоксин
- 8) Барбитал
- 9) Тиамин
- 10) Фурациллин
- 11) Сульфален
- 12) Дипрофиллин
- 13) Ксантинола никотинат
- 14) Пентоксифиллин
- 15) Папаверин
- 16) Дротаверин
- 17) Пефлоксацин
- 18) Ципрофлоксацин
- 19) Левофлоксацин (синтез из дифторанилина)
- 20) Левофлоксацин (синтез из тетрафторбензоилхлорида)
- 21) Хлорохин
- 22) Хиноцид
- 23) Акрихин
- 24) Норфлоксацин
- 25) Фтивазид

² В действительности выходы на различных стадиях не равны, и при расчете материального индекса производства принимают во внимание количество растворителей, которые используются для синтеза и очистки интермедиатов, конечного продукта. При проектировании технологических процессов за основу принимаются конкретные методики, причем некоторые реагенты берутся в избытке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Органическая химия : учеб. для вузов : в 2 кн. Кн. 2 : Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов и др.; под ред. Н. А. Тюкавкиной. М. : Дрофа, 2008.
2. *Джозуль Дж., Миллс К.* Химия гетероциклических соединений. М. : Мир, 2004.
3. *Юровская М. А., Куркин А. В., Лукашев Н. В.* Химия ароматических гетероциклических соединений : учеб. пособие. М. : МГУ, 2007.
4. *Пожарский А. Ф., Солдатенков А. Т.* Молекулы-перстни. М. : Химия, 1993.
5. *Филлипович Ю. Б.* Основы биохимии. М. : Высш. шк., 1993.
6. *Носова Э. В.* Органическая химия веществ природного происхождения : учеб. пособие. Екатеринбург : УГТУ-УПИ, 2008.
7. *Комов В. П., Шведова В. Н.* Биохимия. М. : Дрофа, 2004.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Биологическая химия / Ю. К. Василенко. — М. : Медпресс-информ, 2011.
- Биохимия : учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Вартамян Р. С.* Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартамян. — М. : Мед. информ. агентство, 2005.
- Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. — М. : Мир, 1996.
- Егоров Н. С.* Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров. — М. : МГУ, 2004.
- Мокрушин В. С.* Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных средств / В. С. Мокрушин, Г. А. Вавилов. — СПб. : Проспект науки, 2009.
- Племенков В. В.* Введение в химию природных соединений / В. В. Племенков. — Казань, 2001.
- Семенов А. А.* Основы химии природных соединений / А. А. Семенов, В. Г. Карцев. — М. : ICSPF, 2009. Т. 1, 2.
- Тюкавкина Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. — М. : Дрофа, 2005.
- Чарушин В. Н.* Фторхинолоны: синтез и применение / В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин. — М. : Физ.-мат. лит., 2013.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
1. ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	10
1.1. Классификация, номенклатура гетероциклических соединений, области применения. Строение π -избыточных и π -дефицитных гетероциклов.	10
1.2. Пятичленные гетероароматические соединения: фуран, пиррол, тиофен.	19
1.3. Индол	41
1.4. Пиридин	51
1.5. Хинолин, изохинолин, акридин.	70
1.6. Азолы	91
1.7. Диазины: пиридазин, пиримидин, пиазин.	103
1.8. Пурины	117
2. АЛКАЛОИДЫ	127
2.1. Общая характеристика и классификация алкалоидов.	127
2.2. Пуриновые алкалоиды	129
2.3. Алкалоиды — производные изохинолина.	134
2.4. Алкалоиды — производные индола и имидазола	138
2.5. Алкалоиды с пирролидиновым кольцом	141
2.6. Алкалоиды — производные пиридина и пиперидина	142
2.7. Алкалоиды — производные тропана	143
2.8. Алкалоиды с хинолиновыми и хинуклединовыми ядрами	145
2.9. Алкалоиды ряда фенилэтиламина.	149
2.10. Некоторые другие алкалоиды	151
3. ВИТАМИНЫ	152
3.1. Общая характеристика, классификация витаминов	152
3.2. Жирорастворимые витамины	154
3.3. Водорастворимые витамины	164

4. ПОРФИРИНЫ	181
4.1. Строение порфина	181
4.2. Методы получения порфиринов.....	182
4.3. Дипирролилметановые и дипирролилметеновые системы — интермедиаты в синтезе порфиринов	183
4.4. Важнейшие металлопорфирины	189
Задачи для самостоятельного решения	194
Библиографические ссылки	200
Список рекомендуемой литературы	201

Учебное издание

Носова Эмилия Владимировна

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

Зав. редакцией *М. А. Овечкина*

Редактор *Т. А. Федорова*

Корректор *Т. А. Федорова*

Компьютерная верстка *Н. Ю. Михайлов*

План выпуска 2014 г. Подписано в печать 20.03.2014.

Формат 60×84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Гарнитура Times.

Уч.-изд. л. 10,2. Усл. печ. л. 11,85. Тираж 100 экз. Заказ № 593.

Издательство Уральского университета
620000, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620000, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.

Тел.: +7 (343) 350-56-64, 350-90-13.

Факс: +7 (343) 358-93-06.

E-mail: press-urfu@mail.ru

